

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表平6-506450

第3部門第2区分

(43) 公表日 平成6年(1994)7月21日

(51) Int.Cl. ⁸	識別記号	庁内整理番号	F I
C 0 7 D 207/08		8217-4C	
A 6 1 K 31/425		7431-4C	
31/435	A B E	7431-4C	
31/445		7431-4C	
31/535	A C D	7431-4C	

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 20 頁) 最終頁に続く

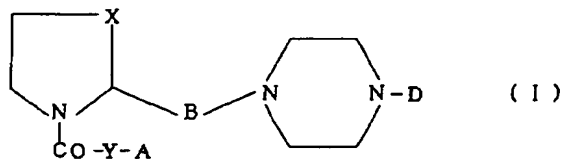
(21) 出願番号	特願平4-506863	(71) 出願人	ベーリンガー マンハイム イタリア エス. ビー. エイ.
(86) (22) 出願日	平成4年(1992)4月1日		イタリア国 20126 ミラノ市 ヴィア
(85) 翻訳文提出日	平成5年(1993)10月8日		エス. ウグツォーネ, 5
(86) 国際出願番号	P C T / E P 9 2 / 0 0 7 2 4	(72) 発明者	ロング, ジョルジオ
(87) 国際公開番号	W O 9 2 / 1 8 4 7 8		イタリア国 20126 ミラノ市 ヴィア
(87) 国際公開日	平成4年(1992)10月29日		エス. ウグツォーネ, 5
(31) 優先権主張番号	M I 9 1 A 0 0 0 9 6 6	(72) 発明者	ガンドルフィ, カルメロ エイ.
(32) 優先日	1991年4月9日		イタリア国 20126 ミラノ市 ヴィア
(33) 優先権主張国	イタリア (I T)		エス. ウグツォーネ, 5
		(74) 代理人	弁理士 藤野 清也

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 喘息および呼吸器官の炎症の治療に有用なヘテロサイクリックアミン類

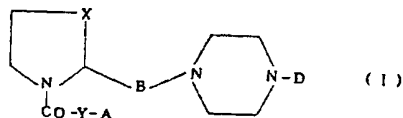
(57) 【要約】

喘息および呼吸器官の他の炎症の治療に有用な式(I)の化合物に関する。



但し、式中、X、Y、A、BおよびDは明細書中で定義したものである。

1. 式(1)で表される化合物の鏡像体および/またはジアステレオマー、それらの単離物、混合物、および薬学的に受容される酸及び塩基との塩。



但しここでは、XはCH₃またはSを示し、
Bは-CO-、-CH₂-、-CH₂OCO-、-CH₂OC
S-、-CH₂NHCO-または-CH₂NHCS-基を示し、
Dは、水酸基及び/またはC₁-C₄のアルコキシ基で随意に置換されるベンジル；ハロゲン原子で随意に置換されるフェニル、(3-ヒドロキシ-2-ピリジル)メチル；モノ-C₁-C₄-アルキルアミノ、モノ-C₁-C₄-アルケニルまたはモノ-C₁-C₄-アルキルアミノ、ジ-C₁-C₄-アルキルアミノ、(C₁-C₄)アルキル(C₁-C₄)アルキルアミノ、ピペリジン-1-イル、モルホリン-4-イル、ピロリジン-1-イルなどの1または2のアミノ基で置換可能な、1-3の窒素原子を持った5員または6員複素環；
Yは炭素-炭素の単結合または-CH₂-CH₂-、-CH₂-CH₂-CH₂-、-(CR_aRR_b)-からなる基であり、ここでR_aとR_bは、ハロゲン、C₁-C₄のアルキルまたはR_a、R_bが炭素原子と共に置換したC₁-C₄シクロアルキル基；

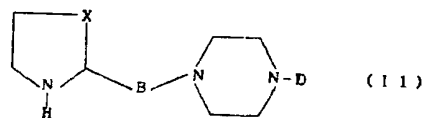
イル-4-ビリミジニル、4, 6-ビス(2-アリルアミノ)-1, 3, 5-トリアジン-2-イル、4, 6-ビス(2-プロピルアミノ)-1, 3, 5-トリアジン-2-イル、4, 6-ビス(ジエチルアミノ)-1, 3, 5-トリアジン-2-イル、4, 6-ビス(ピロリジン-1-イル)-1, 3, 5-トリアジン-2-イル、3, 6-ビス(ジエチルアミノ)-ピリジン-2-イル、3, 6-ビス(ピロリジン-1-イル)-ピリジン-2-イル、3, 6-ビス(アリルアミノ)-ピリジン-2-イル、3, 6-ビス(プロパルアミノ)-ピリジン-2-イル、3, 6-ビス(N-エチル-N-アリルアミノ)-ピリジン-2-イル。
3. Bは-CO-、-CH₂-O-CO-、CH₂NHCO-または-CH₂NHCS-基；Dは[2, 6-ビス(ピロリジン-1-イル)-4-ビリミジニル]、[4, 6-ビス(ピロリジン-1-イル)-1, 3, 5-トリアジン-2-イル]および[3, 6-ビス(ジエチルアミノ)-ピリジン-2-イル]から選択される複素環；Yは-(CR_aRR_b)-であって、ここでR_aはR_bと同じであり、水素またはメチルまたはR_a、R_bが炭素原子と共に置換したシクロペンチルまたはシクロヘキシル；Aはエトキシカルボニル、メタンスルホンアミド、トリルスルホンアミド、ピリジン-2-イルアミノカルボニル、N-メチル-ヒドロキシカルボニル、N-(4, 5-ジチアアゼピノ)カルボニル、N-(4, 5-ジチアアゼピノ)-1-オキソエタン、1-オキソプロパン基である、請求項1または2に記載の化合物。
4. Xが-CH₃である請求項1ないし3のいずれかに記載の化合物。
5. 式(11)の化合物を式(111)の化合物と反応させる

Aは次に示す群から選択される基である；

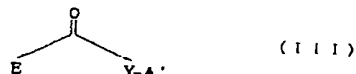
a) C₁-C₄のアルキルアルコールでエステル化可能な遊離のカルボン酸またはその塩またはアミド、スルホンアミドもしくはヒドロキシアミド誘導体であって、それぞれ式CONRcRd、CONHSO₂Rf、CONRgOHで表され、但しここでRcとRdは同一または異なっているものであってよく、水素、C₁-C₄のアルキル、ベンジル、オルト-、メタ-、パラ-アミノピリジノ、あるいは窒素原子と共に形成するピロリジノ、ピペリジノ、モルフォリノ、4-チオモルフォリノ、4, 5-ジチアゼピノ、C₁-C₄-4-アルキルピペラジノ、イミダゾリル基；Rfは、ハロゲン原子で随意に置換されるC₁-C₄アルキル、トリハロメチル、トリル、またはフェニル基；Rgは水素またはC₁-C₄アルキル；
b) C₁-C₄アルキル；
c) NRcRd、ただしRc、Rdは上記した意味；
d) -CO-Rh、但しRhは、C₁-C₄シクロアルキルまたはフェニル基で随意に置換可能なC₁-C₄のアルキル；
e) Yが単結合でない場合、Aは-CNとすることができる。

2. Dが次の群から選択されるものである、請求項1による化合物。2-ピリジル、(3-ヒドロキシ-2-ピリジニル)メチル、2, 6-ビス(ジエチルアミノ)-4-ビリミジニル、2, 6-ビス(アリルアミノ)-4-ビリミジニル、2, 6-ビス(アミノ)-4-ビリミジニル、2, 6-ビス(ピロリジン-1-イル)-4-ビリミジニル、2, 6-ビス(ジエチルアミノ)5-ベンゾイル-4-ビリミジニル、2, 6-ビス(ジエチルアミノ)5-アセチル-4-ビリミジニル、2, 6-ビス(ピロリジン-1-イル)-5-アセチル-4-ビリミジニル、2, 6-ビス(ピロリジン-1-イル)-5-ベンゾ

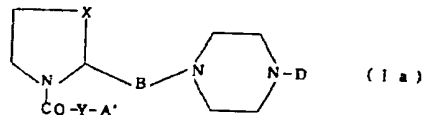
請求項1-4による化合物の製造方法。



X、B、Dは先に定義したものであり、

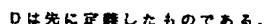
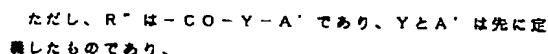


ここで、Yは先に説明したものであり、A'は遊離のカルボキシ基を除きAと同一であり、Yが単結合でないときは、A'は、またハロゲン(CI, Br, I)とすることができ、Bはハロゲン(CI, Br)、N-イミダゾール、OH、O-ヒドロキシサクシニミジル、またはカルボニル基と一緒にカルボン酸またはスルホン酸(例えばトリフロメタンスルホン酸)が生成無水物の形態をとって式(1a)の化合物をなし、



但し、A'がエステル基である場合には、式(1a)の化合物は、水酸化アルカリのような無機塩基によって加水分解されて、遊離またはエステル化されたカルボキシ基であるAを持つ式(1)の化合物に変換される。

7. 前駆体である式(11d)の化合物を式(11c)のアミンと反応させることからなる、BがCOである請求項1-4に記載の化合物の製造方法。



8. 有効成分として請求項 1-4 に記載の化合物の一つを含有する薬剤組成物。
9. 気管支に対する抗喘息、抗炎症作用を有する薬剤を調製するための請求項 1-4 による化合物の使用。
10. Y が単結合でなく、A がハロゲンである中間体としての式(1)の化合物。

たは 6 種複素数：

Y は炭素-炭素の単結合または、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-(\text{CR}^a\text{R}^b)-$ からなる基であり、ここで R^a と R^b は、ハロゲン、 C_1-C_9 のアルキルまたは R^a 、 R^b が炭素原子と共に環化した C_5-C_9 のシクロアルキル基；

Aは次に示す群から選択される基である：

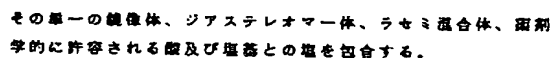
a) C, -C。のアルキルアルコールとのエステル化可能な遊離のカルボン酸またはその塩またはアミド、スルホンアミド、ヒドロキシアミド誘導体であつて、それぞれ式 CONRcRd、CONHSO₂Rf、CONRgOHで表され、但し、ここで Rcと Rdは同一であるか異なっているものであつてよく、水素、C、-C。のアルキル、ベンジル、オルト、メタ-またはパラ-アミノビリジノ、または Rc、Rd が窒素原子と共に形成するピロリジノ、ピペリジノ、モルフォリノ、4-チオモルフォリノ、4, 5-ジチアゼピノ、C, -C。-4-アルキルピペラジノ、イミダゾリル基；Rfは、ハロゲン原子で隨意に置換されることが可能な C, -C。アルキル、トリハロメチル、トリル、またはフェニル基である。Rgは水素または C, -C。アルキル基；

b) $C_1 - C_1$ アルキル:

c) $NR \subset RD$ 、ただし R_c 、 R_d は上記したもの；

d) $-CO-Rh$ 、但し Rh は、 C_1-C_6 シクロアルキルまたはフェニル基で随意に置換可能な C_1-C_6 アルキル；

e) Yが単結合でない場合、Aは-CNとすることができる。本発明はさらに、中間体としての構造式(1)の化合物に関する。但し、ここではYが単結合でない場合は、Aはハロゲン(C1、BまたはI)である。



XはCH, またはSを示す.

Bは-CO-、-CH₂-、-CH、OCO-、-CH、OC
S-、-CH、NHCO-、-CH、NHCS-基を示す。

Dは、水酸基及び／またはC、-C。のアルコキシ基で随意に置換されることのあるベンジル；ハロゲン原子により置換されることもあるベンズヒドリル；ハロゲン原子により置換されることもあるフェニル；(3-ヒドロキシ-2-ピリジル)メチル；モノ-C、-C。-アルキルアミノ、モノ-C、-C、-アルケニル-またはモノ-C、-C、-アルキニルアミノ、ジ-C、-C、-アルキルアミノ、(C、-C、)アルキル(C、-C、)アルキルアミノ、ピベリジン-1-イルまたは、2-ホルン-4-イル、ピロリジン-1-イルなどの1または2のアミノ基で置換することが可能な、1-3の窒素原子を持った5個ま

$C_1 - C_2$ 、 $C_1 - C_3$ 、 $C_1 - C_4$ 、 $C_1 - C_5$ 。-アルキル基としてメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*t*-ブチル、*n*-ペンチル、*n*-ヘキシルが例示される。

1-2 アミノ基によって随意に置換可能な1-3の窒素原子を有する5員または6員複素環の基としては、2-ピリジル、(3-ヒドロキシ-2-ピリジニル)メチル、(2, 6-ビス(ジエチルアミノ)-4-ピリミジニル)、(2, 6-ビス(アリルアミノ)-4-ピリミジニル)、(2, 6-ビス(アミノ)-4-ピリミジニル)、(2, 6-ビス(ピロリジン-1-イル)-4-ピリミジニル)、(2, 6-ビス(ジエチルアミノ)5-ベンゾイル-4-ピリミジニル)、(2, 5-ビス(ジエチルアミノ)5-アセチル-4-ピリミジニル)、(2, 6-ビス(ピロリジン-1-イル)-5-アセチル-4-ピリミジニル)、(2, 6-ビス(ピロリジン-1-イル)-5-ベンゾイル-4-ピリミジニル)、(4, 6-ビス(2-アリルアミノ)-1, 3, 5-トリアジン-2-イル)、(4, 6-ビス(2-プロピルアミノ)-1, 3, 5-トリアジン-2-イル)、(4, 6-ビス(ジエチルアミノ)-1, 3, 5-トリアジン-2-イル)、(4, 6-ビス(ピロリジン-1-イル)-1, 3, 5-トリアジン-2-イル)、(3, 6-ビス(ジエチルアミノ)-ピリジン-2-イル)、(3, 6-ビス(ピロリジン-1-イル)-ピリジン-2-イル)、(3, 6-ビス(アリルアミノ)-ピリジン-2-イル)、(3, 6-ビス(プロピルアミノ)-ピリジン-2-イル)、(3, 6-ビス(アノエチル-N-アリルアミノ)-ピリジン-2-イル)が例示される。

C, -C, -モノアルキルアミノ基としては、メチルアミノ、エチルアミノ、イソプロピルアミノ、n-ブチルアミノ、1-

特表平6-506450 (4)

ブチルアミノ基が例示される。

モノC₃-C₄-モノアルケニルまたはモノアルキニルアミノ基としては、アリルアミノ、プロパギルアミノ基が例示される。

ジC₃-C₄-アルケニルアミノ基としては、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、メチルエチルアミノ、メチルプロピルアミノ、メチルイソプロピルアミノ、ジイソプロピルアミノ、メチルノブチルアミノ基が例示される。

(C₃-C₄)-アルキル-(C₃-C₄)-アルケニルアミノ基としては、メチルアリルアミノ、エチルアリルアミノ、プロピルアリルアミノ、イソプロピルアリルアミノ基が例示される。

置換ベンズヒドリル基としては、ビス(p-フロロフェニル)-メチル、ビス(p-クロロフェニル)-メチルが、置換フェニル基としてはp-フロロフェニル、p-クロロフェニルが例示される。

Yが、-(C₃R_aR_b)-基である場合、R_aは好ましくはR_bと同じであり、それらはメチル基またはR_a、R_bが炭素原子と共に環化したシクロプロピル、シクロペンチルまたはシクロヘキシル基である。

Aがエステル基であるとき、好ましくはメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル基である。

Aが、-CO-NR_cR_dまたは-NR_cR_d基のとき、R_cは好ましくは水素であり、R_dは好ましくはピリジン-2-イルまたはR_c、R_dが窒素原子と共に形成する4-チオモルフォリノまたは4, 5-ジチアアゼビノ基である。

特に好ましい化合物(1)は、Bが-CO-、-CH₂-O-CO-、-CH₂-NHCS-基であり、Dが〔2, 6-ピ

ス(ピロリジン-1-イル)-4-ピリミジニル〕、〔4, 6-ビス(ピロリジン-1-イル)-1, 3, 5-トリアジン-2-イル)および〔3, 6-ビス(ジメチルアミノ)-ピリジン-2-イル)であり、Yは-(C₃R_aR_b)-である。ここではR_aはR_bと同じであり、水素またはメチルであり、または一緒になって形成するシクロペンチルまたはシクロヘキシルである。Aはエトキシカルボニル、メタンスルホンアミドカルボニル、トリルスルホンアミドカルボニル、ピリジン-2-イルアミノカルボニル、N-メチル-ヒドロキシルアミノカルボニル、N-(4, 5-チアアゼビノ)カルボニル、N-(4, 5-ジチアアゼビノ)、1-オキシエタン、1-オキシプロパン基である。

これら化合物において、Xが炭素であって、その他は上述の基であるのが最も好ましい。

式(1)の化合物に酸性または塩基性の基が存在する場合、薬理的に許容しうる酸または塩基とそれぞれ塩を形成する。化合物(1)の単一の鏡像体、ジアステレオマー、ジアステレオマー混合物およびラセミ体と同様に、得られた非毒性の塩も本発明の範囲に含まれる。塩基性の基は、薬理的に許容される有機酸、無機酸のどちらも塩を形成する。このような酸として塩酸、臭素酸、硝酸、リン酸、メタリン酸、硼酸、硫酸、酢酸、オキザロ酸、コハク酸、酒石酸、安息香酸、グリコール酸、グルコン酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸等をあげることができる。

カルボキシ基は薬理的に許容される種々の特性の塩基を用いて塩とすることができる。そのような塩を形成する塩基を例示すると、アンモニウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アルミニウム、鉄、亜鉛、銅、アルギニン、リ

ジン、ヒスチジン、メチルアミン、エチルアミン、ジメチルアミン、ジベンジルアミン、モルフォリン、フェニルグリシン、D-グルコサミン等である。

ビペラジンキナゾリンと結合したプロリンアミドはACE-インヒビターとして知られている(Sankyo Co., JP82 91,987; C.A., 97, 19828w, 1982)。

N-メチルビペラジンと結合したN-カルバモイルプロリンアミドは殺フィラリア剤として公知である(Indian J. Chem., Sect. B, 1987, 26B(8), 748-751)。

本発明の化合物は、気管支の過敏症の予防及び/または治療と気管支粘膜の急性、慢性的炎症に伴う炎症症状の改善に有効である。喘息病理のあらかじめ警戒の必要な臨床症状である気管支の過敏反応性は、異常かつ潜在的な収縮と気管支粘膜の感受性で直接的に引き起こされるものと考えられている。この気管支粘膜の感受性は、気管支粘膜が物理的な刺激及び/または煙、汚染物質、アレルギー、オータコイドなどの吸入のように外部からの促進物質に対して曝された後の特異的な状態では喘息の急性発作を引き起す。

気管支の過敏状態の代表的な現象の大部分は、エチルウレタンと真化バククロニウム麻酔下に人工呼吸をしている、体重400-450gの雄モルモットにタバコの煙を(例えば10分間)強制的に吸入させた実験モデルによってシミュレーションすることができる[L.Gallico et al., American Review of Respiratory Disease, 141(4) Suppl., A 840(1990)]。

薬理学的モデルで検討したところ、本発明化合物の活性は、タバコの煙の強制的吸入後に変化したパラメーター、例えば肺の吸入圧力の持続的な増加(KonzettとRosalerの方法に従って測定; Naun, Schmied, Arch. Exper. Pathol. Pharmacol., 191, 71,

1970)、気管支-肺臓洗浄液(BAL)の細胞数(白血球、好中球、内皮細胞数)の増加、前もって静脈投与したエバンスブルーの気管支組織(気管)への移行などを正常化することによってわかる。

本発明化合物は、タバコの煙に曝す2時間前に2-50mg/kgの範囲の投与量で投与すると、少なくとも4-6時間の間予防効果を示す。そして煙の吸入により上昇した血圧を降下させ、BAL中の細胞数を同時に正常化し、染料の移行を阻害する結果をもたらす。上記の薬理学的効果は投与量に依存し、経口投与、筋肉投与の療法で効果を示す。

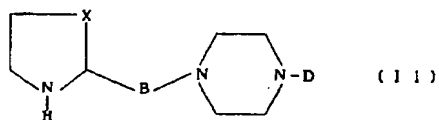
本発明の化合物は、クエン酸エアゾールに曝されることにより起こる弦の防止についても30-60mg/kgの投与範囲で有効である(Charlier R., et al. Arch. Int. Pharmacodyn., 134, 306-27, 1961)。

上記したことから明らかなように、本発明化合物は、ヒトの喘息及び気管支の閉塞症状の治療に使用可能であり、さらに炎症症状の治療や処置に使用可能である。予想される治療用途のために、本発明化合物は、製剤組成物として投与でき、この組成物は、Remington's Pharmaceutical Science Handbook, Mack Pub. Co., N.Y., USA, 17th edition, 1985に記載されているような従来の賦形剤と技術により筋肉注射、経口剤、エアゾール剤、座剤など適当な剤形として調製できる。

一日の投与量は、症状の重さや患者の状態などの多くの因子により決められるが、一般的には投与量は、体重70kgの患者の場合、式(1)の化合物を1-50mgの範囲で1日1回または2回以上に分けて投与する。

式(1)の化合物は、次の式(11)の化合物を式(111)の化合物と反応させて、式(12)の化合物を生成させること

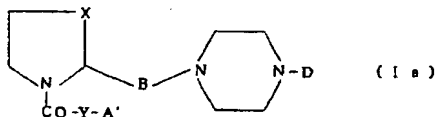
により製造できる。



式(11)中、X、B、Dは先に定義したものである。



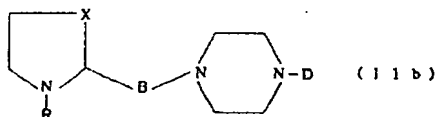
式(111)中、Yは先に説明した意味であり、A'は遊離のカルボキシ基である場合を除きAと同一であり、Yが単結合でないときA'は、ハロゲン(Cl, Br, I)とすることができ、Eはハロゲン(Cl, Br)、N-イミダゾリル、OH、O-ヒドロキシサクシニミジル、またはカルボニル基と一緒に形成するカルボン酸またはスルホン酸(例えばトリフルオロメタンスルホン酸)の混成無水物である。



式(1a)の化合物は、A'がエステル基である場合には、種々の濃度の水酸化アルカリのような無機塩基によって加水分解されて、Aが遊離のまたはエステル化されたカルボキシ基である式(1)の化合物を生成する。得られた酸化合物は、そ

トキシカルボニル、アリルオキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニルを挙げることができる。式(11a)の化合物は、適当な方法で、塩化し、および/または塩またはジアステロマー化合物のような光学異性体の分離に供される。

式(11a)の化合物から式(11b)化合物(Rは上記の意味)の生成は次のような通常の方法により行われる。



a) カルボキシ基はサクシニミドエステル、酸クロライド、混成無水物、あるいは他の公知の反応性誘導体に変換し、引き続いて式(11c)のアミンと縮合させる。

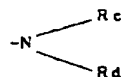


b) カルボキシ基、対応する混成無水物またはカルボキシエステルを1級アルコールへ(CH₂OH)の還元し、それを対応するハライドまたはスルフェネートの変換した後、式(11c)のアミンとの反応によりアルキルアミンに変換する。適当な還元剤としてはジボロンまたは水素化ホウ素アルカリまたはアルカリ土類金属がある。

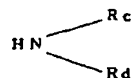
c) b)により得たアルコールは、アジ化水素を用いたミツノブ反応により対応するアジドにするか、あるいは対応するハライドまたはスルフェネートに変換した後、アルカリ金属アジ

特表平6-506450 (6)

の後引き続いて適当な活性塩基によって塩及び/または式(1)に対応するアミドまたはエステルにする。これに対して、式(1a)の化合物のA'がハロゲン(Cl, Br, I)である場合には、Aが

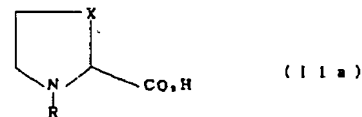


である式(1)の化合物を、下記式の対応するアミンと反応して生成する(但しここでは、R_c、R_dは先に定義したものである)。



化合物(11)の化合物(111)との反応は、通常不活性溶媒中で、適当な塩基の存在下で行われる。E-CO-がカルボキシ基(E=OH)である場合、反応はカルボジイミド、イソニトリルなどの縮合期存在下、不活性溶媒中で行われる。

式(11)の化合物は、式(11a)の酸を出発物質として製造できる。



式(11a)中、Rはつづいての反応や分子内の官能基に影響することなく除去できる適当な保護基であり、適当な保護基としてはtert-ブトキシカルボニル、メトキシカルボニル、9-フルオレンオキシカルボニル、2, 2, 2-トリクロロエ

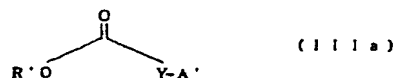
ドと反応させてアジドにする。得られたアルキルアジドは例えば、トリアルキルまたはトリアリルホスフィン化合物、トリアルキルホスファイト化合物、水素化金属、アルカリ土類金属などで還元することによりアミンなる。

d) b)により得られたハライドまたはスルフェネートは、例えばGabriel合成や適当な条件下での加水分解によって所望のアミンが得られるアミノ基前駆体例えばメチレンテトラミンまたはトリフルオロアセタミドなどの反応、のような通常の反応により対応するアミンにする。

e) b)により得たアルコールおよびc)によって得たアミンは、それぞれカルボニルジイミダゾールあるいはチオカルボニルイミダゾールと反応させてカルバメート、チオカルバメート、尿素またはチオウレアに変換させ、つづいて式(11c)のアミンと反応させる。

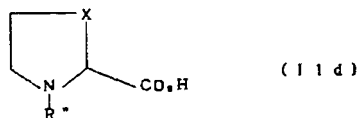
式(11b)の化合物から式(11)の化合物の生成は、用いた保護基を選択的に脱離させる通常の方法によって行うことができる。特にBOC-誘導体の場合には、トリフルオロ酢酸あるいはトリメチルシリルエーザドを用いて行うことができる。

式(111)の化合物は式(111a)の化合物を出発物質として文献に報告された従来方法によって得ることができる。



式(111a)中、R'は(C₁-C₈)のアルキル、Y及びA'は先に定義したものである。なお式(111a)の化合物は、文献に記載された従来方法によって得ることができる。

本発明の式(1)の化合物は、前駆体である式(11d)の化合物を式(11c)のアミンと反応させることによっても製造することができる。



式(11d)中、R⁺は-CO-Y-A'であり、A'は先に定義したものである。



上記の合成は、式(11a)の化合物を式(11b)の化合物に変換するために、a) b) c) d) e) に示したような従来の反応方法によって行うことができる。特に光学異性体の分離は、式(11d)の化合物のラセミ混合物を(-)または(+)-キニンのような光学活性アミンで塩にすることによって達成することができる。得られたジアステレオマーの塩を結晶化により分離し、一定の[α]_Dを示すまで再結晶し、最終的に遊離酸を得、溶媒を回収する。

式(11c)のアミンはPCT WO 87/01706に開示されている方法に従って製造することができる。

以下の実施例において、特に明示しない限り、濃度は%重量/容量である。記載された化合物は、(-)及び(+)により

得た。

実施例2

BOC-L-プロリン2.5gを含有する無水THF(10ml)溶液に、0℃、不活性ガス雰囲気中で攪拌しながら、テトラヒドロフラン(THF)10mlに溶解させたN-ヒドロキシサクシニミド2.9gを添加した。この溶液に、THF5mlにモルホリノエチルイソニトリル2.1mlを加えた溶液を滴下し、2時間室温で攪拌を行った。ついでその溶液を1N塩酸で酸性にし(リトマス試験紙)、酢酸エチル(3×10ml)で抽出した。抽出液をあわせ、BOC-L-プロリンサクシニミドエステルが結晶化するまで真空下で濃縮した。結晶は濾過により回収し、2.6gを得た。融点128-130℃。

1gのBOC-L-プロリンサクシニミドエステルを室温、不活性ガス雰囲気中で、アセトニトリル7mlに溶解した。次いで、攪拌しながらこの溶液に、アセトニトリル5mlに溶解したN-(4,6-ビス(ピロリジン-1-イル)-1,3,5-トリアジン-2-イル)ピペラジンを0.97gを添加した。5時間後、この混合溶液を真空下で少量になるまで濃縮し、次いで飽和炭酸水素ナトリウム溶液を加えて僅かに塩基性pHにした。この溶液を酢酸エチル(3×10ml)で抽出し、ついで抽出液を合わせ、真空下で少量になるまで濃縮した。エチルエーテルを添加して、N-(4,6-ビス(ピロリジン-1-イル)カルボニル)-N-(4,6-ビス(ピロリジン-1-イル)-1,3,5-トリアジン-2-イル)ピペラジンの沈殿1.5gを得た。融点148℃(ジイソプロピルエーテルから再結晶後)、[α]_D = -20.25° (エチルアルコール中C=2.01)。

特定しない場合は、ラセミ混合物と考えてよい。

実施例1

26.5gの(1-エトキシマロニル)-1,3-チアゾリジン-2-カルボン酸(0.107モル)と34.8gの(-)-キニン(0.107モル)のアセトニトリル溶液(2.5l)を濾過し、室温で36時間攪拌した。融点156-157℃の白色沈殿24.1gを得た。これをアセトニトリル(560ml)から再結晶して(-)-キニン(+) -チオゾリジンカルボキシレート21gを得た。融点170-172℃、[α]_D = -43°、クロロホルム中C=2.3では[α]_D = -53.5°。

最初の結晶化母液は、濃縮乾燥し、水分はメタノールとアセトン(50ml)と共沸蒸留した。固形残量はアセトン400mlに懸濁させ、30分間濾過し、その後室温に冷却した。2時間攪拌を続け、懸濁している固形分を濾過した(21g、融点156-158℃、[α]_D = -124°、クロロホルム中C=2.3では[α]_D = -151°)。結晶は再度アセトン(200ml)に懸濁させ、ついで30分間濾過させて、12.1gの(-)-キニン、融点164-166℃、[α]_D = -143°、クロロホルム中C=1.9では[α]_D = -174°を得た。

2N塩酸による光学活性塩基の置換と酢酸エチル(3×100ml)による抽出によって、光学活性酸物質、即ち(+)-(1-エトキシマロニル)-1,3-チアゾリジン-2-カルボン酸、[α]_D = +33°、クロロホルム中C=2.7では[α]_D = +37°、(-)-(1-エトキシマロニル)-1,3-チアゾリジン-2-カルボン酸、[α]_D = -32°、クロロホルム中C=2.2では[α]_D = +35°を油状物として

実施例3

実施例2の方法に従って、適当なN-置換ピペラジンをBOC-プロリンN-ヒドロキシサクシニミドのアセトニトリル溶液と反応させて、次のN, N'-ジ置換ピペラジンを得た。

N' - [(ピロリジン-1-tert-ブトキシカルボニル-2-イル)カルボニル]-N-(ピロリジン-2-イル)ピペラジン、

N' - [(ピロリジン-1-tert-ブトキシカルボニル-2-イル)カルボニル]-N-(2,6-ビス(ジエチルアミノ)ピリミジン-4-イル)ピペラジン、

N' - [(ピロリジン-1-tert-ブトキシカルボニル-2-イル)カルボニル]-N-(2,6-ビス(アリルアミノ)ピリミジン-4-イル)ピペラジン、

(-)-N' - [(ピロリジン-1-tert-ブトキシカルボニル-2-イル)カルボニル]-N-(2,6-ビス(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)ピペラジン、融点168-170℃、[α]_D = -20.7° (エチルアルコール中C=2)。

(+)-N' - [(ピロリジン-1-tert-ブトキシカルボニル-2-イル)カルボニル]-N-(2,6-ビス(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)ピペラジン、[α]_D = +20.2° (エチルアルコール中C=2)。

N' - [(ピロリジン-1-tert-ブトキシカルボニル-2-イル)カルボニル]-N-(2,6-ビス(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)ピペラジン、融点125℃。

N' - [(ピロリジン-1-tert-ブトキシカルボニル-2-イル)カルボニル]-N-(2,6-ビス(ジアミノ)ピリ

特表平6-506450 (7)

【ジーン-4-イル】ピペラジン、

N' - { (ピロリジソ-1-tert-ブトキシカルボニル-2-
-イル)カルボニル} - N - { 2, 6-ビス(ジェチルアミノ)
-5-ベンゾイルピリミジン-4-イル} ピペラジン、

N' - { (ピロリジン-1-tert-ブトキシカルボニル-2-
-イル)カルボニル} - N - { (2, 6-ビス)ジエチルアミノ)-
5-アセチルピリミジン-4-イル} ビペラジン.

$$N' = [(\text{ピロリジン}-1\text{-tert-ブトキシカルボニル}-2\text{-イル})\text{カルボニル}] - N - [2, 6\text{-ビス}(\text{ピロリジン}-1\text{-イル})-5\text{-アセチルピリミジン}-4\text{-イル}] \text{ピペラジン}$$

N' = { (ピロリジン-1-tert-ブトキシカルボニル-2-
-イル)カルボニル } - N = { 2, 6-ビス (ピロリジン-1-
-イル) -5-ベンゾイルピリミジン-4-イル } ビベラジン

N' = { (ピロリジン-1-tert-ブトキシカルボニル-2-イル)カルボニル } - N = { 4, 6-ビス(アリルアミノ)-1, 3, 5-トリアジン-2-イル } ビペラジン。

N' - [(ピロリジン-1-tert-ブトキシカルボニル-2-
-イル)カルボニル]-N-[(4, 6-ビス(2-プロピルア
ミノ)-1, 3, 5-トリアジン-2-イル)ピペラジン、

N' = [(ピロリジン-1-ter(ブトキシカルボニル-2-
-イル)カルボニル)-N-(4, 6-ビス(ジエチルアミノ)-
-1, 3, 5-トリアジン-2-イル)ビペラジン、

(一) $-N^+ - \{ (\text{ピロリジン}-1\text{-tert-ブトキシカルボニル}-2\text{-イル}) \text{カルボニル} \} - N - \{ 3, 6\text{-ビス}(\text{ジエチルアミノ})\text{-ピロリジン}-2\text{-イル} \}$ ビベラジンの、 $(\alpha)_0 = -19.3^\circ$ (エチルアルコール中 $C = 2.07$)。

(+) - N' - { (ピロリジン-1-tert-ブトキシカルボ
ニル-2-イル) カルボニル } - N - { 3, 6-ビス (ジエチ

した。粗生成物をエチルエーテルから結晶化し、 $N-(\text{ピロリジン}-2\text{-イル})\text{カルボニル}-N'-[4,6\text{-ビス}(\text{ピロリジン}-1\text{-イル})-1,3,5\text{-トリアジン}-2\text{-イル})\text{ピベラジン}950\text{mg}$ を得た。融点 143°C 、 (α) 、 -65.75° (エチルアルコール中 $C=0.23$)、

实施例 5

実施例4の記載の方法により、実施例3に示したN、N'-ジ置換ビペラジンを反応させて次のN'-置換N-[(ピロリジン-2-イル)カルボニル]ビペラジンを得た。

N' - { (ピロリジン-2-イル) カルボニル } - N - (ピロリジン-2-イル) ピペラジン、

N' - { (ピロリジソ-2-イル) カルボニル } - N - { 2, 6-ビス (ジエチルアミノ) ピリミジソ-4-イル } ビベラジ
ン。

N' - ((ピロリジノン-2-イル) カルボニル) - N - (2, 6-ビス (アリルアミノ) ピリミジノン-4-イル) ビペラジン、

(一) -N'-{ (ピロリジン-2-イル) カルボニル } -N-(2, 6-ビス (ピロリジン-1-イル) -ピリミジン-4-イル) ビペラジン、融点 172-174°C、 $[\alpha]_D^{20} = -56.6^\circ$ (エチルアルコール中 $C = 1.88$)。

(+) - N^+ - { (ピロリジン-2-イル) カルボニル } - N - [2, 6-ビス (ピロリジン-1-イル) -ピリミジン-4-イル] ビベラジン、融点 $148-151^{\circ}\text{C}$ 、 $[\alpha]_D^{25} = +53.5^{\circ}$ (エチルアルコール中 $C = 2.02$)。

$N' = \{ (\text{ピロリジン-2-イル}) \text{カルボニル} \} - N - \{ 2, 6\text{-ビス}(\text{ピロリジン-1-イル})\text{-ピリミジン-4-イル} \}$
 ビベラジン、融点 137°C 、

ルアミノ)-ピリジン-2-イル)ピペラジン、(α)₀-+
19.8° (エチルアルコール中C=2.01)。

N' - { (ピロリジン-1-tert-ブトキシカルボニル-2-
-イル) カルボニル } - N - { 3, 6-ビス (ピロリジン-1-
-イル) -ピリジン-2-イル } ビベラジン、

N' - { (ピロリジン-1-tert-ブトキシカルボニル-2-
-イル) カルボニル } - N - { 3, 6-ビス (アリルアミノ)
-ピリジン-2-イル } ピペラジン、

N' = [(ピロリジン-1-tert-ブトキシカルボニル-2-
-イル)カルボニル]-N-[3, 6-ビス(アロパギルアミ
ノ)-ピリジン-2-イル]ピペラジン、

N'-(ピロリジン-1-tert-ブトキシカルボニル-2-
-イル)カルボニル)-N-[3,6-ビス(N-エチル-N
-アリルアミノ)-ピリジン-2-イル]ピペラジン。

N' - ((ピロリジノン-1-tert-ブトキシカルボニル-2-イル) カルボニル) - N - ((3-ヒドロキシ-2-ピリジニル) メチル) ピペラジン。

实施例 4

メチレンクロライド10 mlにN'-(4-ピロリジン-1-tert-ブトキシカルボニル-2-イル)カルボニル)-N-(4,6-ビス(ピロリジン-1-イル)-1,3,5-トリアジン-2-イル)ピペラジン1.4 gのを溶解した溶液に、トリフロ酢酸2.54 mlを窒素ガス雰囲気下で攪拌しながら加えた。室温で3時間経過後、反応溶液に1Nの水酸化ナトリウムを加え、塩基性pHにし、次いでメチレンクロライドで抽出し、水で繰り返し洗浄した。

抽出有機物は硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去

N' - ((ピロリジン-2-イル) カルボニル) - N - (2, 6-ビス (ジアミノ) -ピリミジン-4-イル) ビペラジン、

N' - [(ピロリジン-2-イル)カルボニル] - N - [2, 6-ビス(ジエチルアミノ)-5-ベンゾイルピリミジン-4-イル]ピペラジン.

N' - [(ピロリジン-2-イル)カルボニル] - N - [2, 6-ビス(ジェチルアミノ)-5-アセチルピリミジン-4-イル]ピペラジン。

N' - { (ピロリジン-2-イル) カルボニル } - N - { 2, 6-ビス (ピロリジン-1-イル) - 5-アセチルピリミジン - 4-イル } ビベラジン、

N' = { (ピロリジン-2-イル) カルボニル } - N - (2, 6-ビス (ピロリジン-1-イル) -5-ベンゾイルピリミジン-4-イル) ビペラジン.

N' = { (ピロリジン-2-イル) カルボニル } - N - { 4, 6-ビス(アリルアミノ) 1, 3, 5-トリアジン-2-イル }
ビペラジン、

N' - [(ピロリジン-2-イル)カルボニル] - N - [4, 6-ビス(プロピルアミノ)1, 3, 5-トリアジン-2-イル]ピペラジン、

N' - [(ピロリジン-2-イル)カルボニル] - N - (4, 6-ビス(ジエチルアミノ)1, 3, 5-トリアジン-2-イル)ピペラジン、

(-) -N'-(ピロリジン-2-イル)カルボニル)-
N-[3,6-ビス(ジエチルアミノ)ピリジン-2-イル]
ビベラジン、油状、(α)_D²⁰ = -43.3° (エチルアルコ
ール中C = 2.56)。

$$(+)-N'-[(\text{ピロリジン}-2\text{-イル})\text{カルボニル}]-$$

特表平6-506450 (8)

N-(3, 6-ビス(ジエチルアミノ)ピリジン-2-イル)ビベラジン、 $[\alpha]_D^{25} = +48.4^\circ$ (エチルアルコール中 $C=2.01$)、

N'-[(ピロリジン-2-イル)カルボニル]-N-(3, 6-ビス(ピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ビベラジン、

N'-[(ピロリジン-2-イル)カルボニル]-N-(3, 6-ビス(アリルアミノ)ピリジン-2-イル)ビベラジン、

N'-[(ピロリジン-2-イル)カルボニル]-N-(3, 6-ビス(プロパギルアミノ)ピリジン-2-イル)ビベラジン、

N'-[(ピロリジン-2-イル)カルボニル]-N-(3, 6-ビス(N-エチル-N-アリルアミノ)ピリジン-2-イル)ビベラジン、

N'-[(ピロリジン-2-イル)カルボニル]-N-(3-ヒドロキシ-2-リジニル)メチル)ビベラジン。

実施例6

アセトニトリル20 mlにN'-[(ピロリジン-2-イル)カルボニル]-N-(4, 6-ビス(ピロリジン-1-イル)-1, 3, 5-トリアジン-2-イル)ビベラジン0.8 gを溶解した液に、0℃で攪拌しながら、炭酸水素カリウム0.22 gと、アセトニトリル5 mlにエチルマロニルクロライド0.28 mlを加えた液を添加した。室温で4時間攪拌を続けた後、反応混合液に水(50 ml)を加え、酢酸エチル(3×20 ml)で抽出を繰り返した。抽出有機層は硫酸ナトリウム上で乾燥し、溶媒は減圧下で蒸発させた。残渣(0.86 g)は、シリカゲルクロマトグラフィー(溶離液:ヘキサン:酢酸エチル=1:

1)で精製して、N'-[(1-エトキシマロニルピロリジン-2-イル)カルボニル]-N-(4, 6-ビス(ピロリジン-1-イル)-1, 3, 5-トリアジン-2-イル)ビベラジンを得た、融点95℃、 $[\alpha]_D^{25} = -23.95^\circ$ (エチルアルコール中 $C=0.2$)。

実施例7

実施例6に記載した方法により、実施例5に記載したN, N'-ジ置換ビベラジンと任意の2-置換マロン酸モノエステルモノクロライド及びシアノアセチルクロライドを出発物質として、次のビベラジンを製造した。

N'-[(1-エトキシマロニルピロリジン-2-イル)カルボニル]-N-(ピリジン-2-イル)ビベラジン、

N'-[(1-エトキシマロニルピロリジン-2-イル)カルボニル]-N-(2, 6-ビス(ジエチルアミノ)ピリミジン-4-イル)ビベラジン、

N'-[(1-エトキシマロニルピロリジン-2-イル)カルボニル]-N-(2, 6-ビス(アリルアミノ)ピリミジン-4-イル)ビベラジン、

(-)-N'-[(1-エトキシマロニルピロリジン-2-イル)カルボニル]-N-(2, 6-ビス(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)ビベラジン、融点170-172℃、 $[\alpha]_D^{25} = -26.5^\circ$ (エチルアルコール中 $C=2.19$)、

(+)-N'-[(1-エトキシマロニルピロリジン-2-イル)カルボニル]-N-(2, 6-ビス(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)ビベラジン、融点133-135℃、 $[\alpha]_D^{25} = +26.5^\circ$ (エチルアルコール中 $C=2.14$)、

N'-[(1-エトキシマロニルピロリジン-2-イル)カ

ルボニル]-N-(2, 6-ビス(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)ビベラジン、融点127-129℃、

N'-[(1-エトキシマロニルピロリジン-2-イル)カルボニル]-N-(2, 6-ビス(ジアミノ)ピリミジン-4-イル)ビベラジン、

N'-[(1-エトキシマロニルピロリジン-2-イル)カルボニル]-N-(2, 6-ビス(ジエチルアミノ)-5-ベンゾイルピリミジン-4-イル)ビベラジン、

N'-[(1-エトキシマロニルピロリジン-2-イル)カルボニル]-N-(2, 6-ビス(ジエチルアミノ)-5-アセチルピリミジン-4-イル)ビベラジン、

N'-[(1-エトキシマロニルピロリジン-2-イル)カルボニル]-N-(2, 6-ビス(ピロリジン-1-イル)-5-アセチルピリミジン-4-イル)ビベラジン、

N'-[(1-エトキシマロニルピロリジン-2-イル)カルボニル]-N-(2, 6-ビス(ピロリジン-1-イル)-5-ベンゾイルピリミジン-4-イル)ビベラジン、

N'-[(1-エトキシマロニルピロリジン-2-イル)カルボニル]-N-(4, 6-ビス(アリルアミノ)-1, 3, 5-トリアジン-2-イル)ビベラジン、

N'-[(1-エトキシマロニルピロリジン-2-イル)カルボニル]-N-(4, 6-ビス(2-プロピルアミノ)-1, 3, 5-トリアジン-2-イル)ビベラジン、

N'-[(1-エトキシマロニルピロリジン-2-イル)カルボニル]-N-(4, 6-ビス(ジエチルアミノ)-1, 3, 5-トリアジン-2-イル)ビベラジン、

(-)-N'-[(1-エトキシマロニルピロリジン-2-イル)カルボニル]-N-(3, 6-ビス(ジエチルアミノ)

ピリジン-2-イル)ビベラジン、塩酸塩の融点 80-85℃、 $[\alpha]_D^{25} = -20.6^\circ$ (フリーの塩基として、エチルアルコール中 $C=2.19$)、

(+)-N'-[(1-エトキシマロニルピロリジン-2-イル)カルボニル]-N-(3, 6-ビス(ジエチルアミノ)ピリジン-2-イル)ビベラジン、 $[\alpha]_D^{25} = +20.1^\circ$ (エチルアルコール中 $C=2.19$)、

N'-[(1-エトキシマロニルピロリジン-2-イル)カルボニル]-N-(3, 6-ビス(ピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ビベラジン、

N'-[(1-エトキシマロニルピロリジン-2-イル)カルボニル]-N-(3, 6-ビス(アリルアミノ)ピリジン-2-イル)ビベラジン、

N'-[(1-エトキシマロニルピロリジン-2-イル)カルボニル]-N-(3, 6-ビス(プロパギルアミノ)ピリジン-2-イル)ビベラジン、

N'-[(1-エトキシマロニルピロリジン-2-イル)カルボニル]-N-(3, 6-ビス(N-エチル-N-アリルアミノ)ピリジン-2-イル)ビベラジン、

N'-[(1-エトキシマロニルピロリジン-2-イル)カルボニル]-N-(3-ヒドロキシ-2-リジニルメチル)ビベラジン、

N'-[(1-(2', 2'-ジメチル)エトキシマロニル)ピロリジン-2-イル)カルボニル]-N-(ピリジン-2-イル)ビベラジン、

N'-[(1-(2', 2'-ジメチル)エトキシマロニル)ピロリジン-2-イル)カルボニル]-N-(2, 6-ビス(ジエチルアミノ)ピリミジン-4-イル)ビベラジン、

N' - { (1 - (2', 2' - ジメチル) エトキシマロニ
ル) ピロリジン - 2 - イル) カルボニル} - N - { 2, 6 - ビ
ス (アリルアミノ) ピリミジン - 4 - イル } ビベラジン、

(-) -N'-{(1-(2', 2'-ジメチル)エトキシマロニル)ピロリジン-2-イル}カルボニル}-N-{2, 6-ビス(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル}ピベラジン、融点 139-140℃、 $[\alpha]_D^{25} = -15.3^\circ$ (エチルアルコール中C=0.2)、

N' = { (1 - (2', 2' - ジメチル) エトキシマロニル) ピロリジノン - 2 - イル) カルボニル } - N - { 2, 5 - ビス (ジアミノ) ピリミジン - 4 - イル } ビベラジン、

N' - { (1 - (2', 2' - ジメチル) エトキシマロニ
ル) ピロリジン - 2 - イル) カルボニル } - N - { 2, 6 - ビ
ス (ジエチルアミノ) - 5 - ペンゾイルピリミジン - 4 - イル }
ビベラジン.

N' - { (1 - (2', 2' - ジメチル) エトキシプロピル) ビロリジン - 2 - イル) カルボニル } - N - { 2, 6 - ビス (ジエチルアミノ) - 5 - アセチルピリミジン - 4 - イル }
ビペラジン、

N' - (1 - (2', 2' - ジメチル) エトキシマロニル) ビロリジン - 2 - イル) カルボニル) - N - (2, 6 - ビス (ビロリジン - 1 - イル) - 5 - アセチルピリミジン - 4 - イル) ビペラジン、

$N' = \{ (1 - (2', 2' - \text{ジメチル}) \text{エトキシマロニル}) \text{ピロリジン} - 2 - \text{イル}) \text{カルボニル} \} - N = \{ (2, 6 - \text{ビス} (\text{ピロリジン} - 1 - \text{イル}) - 5 - \text{ベンゾイルピリミジン} - 4 - \text{イル}) \text{ビペラジン} \}$

N' = { (1 - (2', 2' - ジメチル) エトキシマロニ

$N' = \{ (1 - (2', 2' - \text{ジメチル}) \text{エトキシマロニル}) \text{ピロリジン} - 2 - \text{イル}) \text{カルボニル} \} - N = \{ 3, 6 - \text{ビス} (N - \text{エチル} - N - \text{アリルアミノ}) - \text{ピリジン} - 2 - \text{イル} \} \text{ビベラジン}$

N' = { (1 - (2', 2' - ジメチル) エトキシマロニル) ピロリジン - 2 - イル) カルボニル } - N - (3 - ヒドロキシ - 2 - ピリジニルメチル) ピペラジン、

N' = { (1 - (1' - (エトキシカルボニル) シクロペン
タン - 1' - カルボニル) ピロリジン - 2 - イル) カルボニル)
- N - (ピリジン - 2 - イル) ビペラジン、

$N' = (1 - (1' - \text{エトキシカルボニル}) \text{シクロペンタン} - 1' - \text{カルボニル}) \text{ピロリジン} - 2 - \text{イル} \text{カルボニル}) - N - (2, 6 - \text{ビス}(\text{ジエチルアミノ}) \text{ピリミジン} - 4 - \text{イル}) \text{ビベラジン}$ 、

N' - { (1 - (1' - (エトキシカルボニル) シクロペン
タン - 1' - カルボニル) ピロリジン - 2 - イル) カルボニル
} - N - { 2, 6 - ビス (アリルアミノ) ピリミジン - 4 - イ
ル } ビベラジン、

(-) -N'-{ (1-(1'-(エトキシカルボニル)シクロペンタン-1'-カルボニル)ピロリジン-2-イル)カルボニル)-N-[2,6-ビス(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)ビベラジン, 塩酸塩 融点189-190℃,

$N' = \{ (1 - (1' - (\text{エトキシカルボニル}) \text{シクロペンタン-1'} - \text{カルボニル}) \text{ピロリジン-2-イル}) \text{カルボニル} \}$
 $-N = (2, 6\text{-ビス(ジアミノ)ピリミジン-4-イル}) \text{ピペラジン}$.

N' - { (1 - (1' - (エトキシカルボニル) シクロペン
タン - 1' - カルボニル) ピロリジン - 2 - イル) カルボニル }

ル) ピロリジン-2-イル) カルボニル) -N-(4, 6-ビス(アリルアミノ)-1, 3, 5-トリアジン-2-イル) ピペラジン、

$N' = \{ (1 - (2', 2' - \text{ジメチル}) \text{エトキシマロニル}) \text{ピロリジン-2-イル} \} \text{カルボニル} - N = \{ 4, 6 - \text{ビス} (\text{ピロリジン-1-イル}) - 1, 3, 5 - \text{トリアジン-2-イル} \} \text{ビペラジン}$.

N' - (1 - (2', 2' - ジメチル) エトキシマロニル) ピロリジン - 2 - イル) カルボニル) - N - (4, 6 - ビス(2 - プロピルアミノ) - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル) ビベラジン.

$N' = \{ (1 - (2', 2' - \text{ジメチル}) \text{エトキシマロニル}) \text{ピロリジン} - 2 - \text{イル}) \text{カルボニル} \} - N = \{ 4, 6 - \text{ビス} (\text{ジエチルアミノ}) - 1, 3, 5 - \text{トリアジン} - 2 - \text{イル} \} \text{ビベラジン}$

・ N' - { (1 - (2', 2' - ジメチル) エトキシマロニル) ピロリジン - 2 - イル } カルボニル } - N - { 3, 6 - ビス (ジエチルアミノ) - ピリジン - 2 - イル } ビベラジン。

$$N' = \{ (1 - (2', 2' - \text{ジメチル}) \text{エトキシマロニル}) \text{ピロリジン-2-イル} \} \text{カルボニル} - N - \{ (3, 6 - \text{ビス} (\text{ピロリジン-1-イル}) - \text{ピリジン-2-イル}) \text{ビベラジン} \}$$

N' = ((1 - (2', 2' - ジメチル) エトキシマロニル) ピロリジン - 2 - イル) カルボニル] - N ~ [3, 6 - ビス (アリルアミノ) - ピリジン - 2 - イル] ビペラジン、

N' - { (1 - { (2', 2' - ジメチル) エトキシマロニ
ル) ピロリジン - 2 - イル) カルボニル} - N - { 3, 6 - ビ
ス (アロパルギルアミノ) - ピリジン - 2 - イル } ビペラジン

-N-[2,6-ビス(ジエチルアミノ)-5-ベンゾイルピ
リミジン-4-イル]ピペラジン、

N' = { (1 - (1' - (エトキシカルボニル) シクロペン
タン-1' - カルボニル) ピロリジン-2-イル) カルボニル
-N = { 2, 6-ビス(ジエチルアミノ)-5-アセチルピリ
ミジン-4-イル) ビペラジン.

N' = { (1 - (1' - (エトキシカルボニル) シクロペン
タン-1' - カルボニル) ピロリジン-2-イル) カルボニル
- N - (2, 6-ビス(ピロリジン-1-イル)-5-アセチ
ルピリミジン-4-イル) ビペラジン

N' = { (1 - (1' - (エトキシカルボニル) シクロペン
タン - 1' - カルボニル) ピロリジン - 2 - イル) カルボニル }
- N = { 2, 6 - ビス (ピロリジン - 1 - イル) - 5 - ペンゾ
イルピリミジン - 4 - イル } ピペラジン

N' - [(1 - (1' - (エトキシカルボニル) シクロペン
タン-1' - カルボニル) ピロリジン-2-イル) カルボニル]
- N - (4, 6-ビス(アリルアミノ) - 1, 3, 5-トリア
ジン-2-イル) ビベラジン

N' - { (1 - (1' - (エトキシカルボニル) シクロペン
タン - 1' - カルボニル) ピロリジン - 2 - イル) カルボニル }
- N - { 4, 6 - ビス (ピロリジン - 1 - イル) - 1, 3, 5
- トリアジン - 2 - イル } ビベラジン

N'-(1-(1'-(エトキシカルボニル)シクロペン
タン-1'-カルボニル)ピロリジン-2-イル)カルボニル)
-N-(4,6-ビス(2-プロピルアミノ)-1,3,5-
トリアジン-2-イル)ピロリジン

N' = { (1 - (1' - (エトキシカルボニル) シクロペン
タン-1' - カルボニル) ピロリジン-2-イル) カルボニル}

特表平6-506450 (10)

-N-(4, 6-ビス(ジエチルアミノ)-1, 3, 5-トリ
アジン-2-イル)ピペラジン、

$N' = \{ (1 - (1' - (\text{エトキシカルボニル}) \text{シクロペンタン} - 1' - \text{カルボニル}) \text{ピロリジン} - 2 - \text{イル}) \text{カルボニル} \}$
 $- N = \{ 3, 6 - \text{ビス} (\text{ジエチルアミノ}) - \text{ピリジン} - 2 - \text{イル} \}$ ピペラジン、

N' - { (1 - (1' - (エトキシカルボニル) シクロペン
タン - 1' - カルボニル) ピロリジン - 2 - イル) カルボニ
ル) - N - [3, 6 - ビス (ピロリジン - 1 - イル) ビリジン
- 2 - イル] ビペラジン、

$N' = \{ (1 - (1' - (\text{エトキシカルボニル}) \text{シクロペンタン} - 1' - \text{カルボニル}) \text{ピロリジン} - 2 - \text{イル}) \text{カルボニル} \}$
 $- N = \{ 3, 6 - \text{ビス} (\text{アリルアミノ}) \text{ピリジン} - 2 - \text{イル} \}$
 ビベラジン、

N' = { (1 - (1' - (エトキシカルボニル) シクロペン
タン-1' - カルボニル) ピロリジン-2-イル) カルボニル }
-N = { 3, 6-ビス(プロパギルアミノ) ピリジン-2-イル
} ビペラジン、

N' - [(1 - (1' - (エトキシカルボニル) シクロペン
タン-1' - カルボニル) ピロリジン-2-イル) カルボニル]
-N - [3, 6-ビス (N-エチル-N-アリアルミノ) ピリ
ジン-2-イル) ビペラジン、

$N' = \{ (1 - (1' - (\text{エトキシカルボニル}) \text{シクロペンタン} - 1' - \text{カルボニル}) \text{ピロリジン} - 2 - \text{イル}) \text{カルボニル} \}$
 $- N = (3 - \text{ヒドロキシ} - 2 - \text{ピリジニルメチル}) \text{ビベラジン、}$

N' = { (1 - (1' - (エトキシカルボニル) シクロペン
タン - 1' - カルボニル) ピロリジン - 2 - イル) カルボニル }
- N - (ピリジン - 2 - イル) ピペラジン、

ルピリミジン-4-イル) ビペラジン、

N' = { (1 - 1' - (エトキシカルボニル) シクロペン
タン - 1' - カルボニル) ピロリジン - 2 - イル) カルボニル }
- N = { 2, 6 - ビス (ピロリジン - 1 - イル) - 5 - ベンゾ
イルピリミジン - 4 - イル) ビベラジン、

N' - [(1' - (1' - (エトキシカルボニル) シクロヘキサノン - 1' - カルボニル) ピロリジン - 2 - イル) カルボニル] - N - [4, 6 - ビス (アリルアミノ) - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル] ビベラジン、

N' = { (1 - (1' - (エトキシカルボニル) シクロヘキサ
 ン - 1' - カルボニル) ピロリジン - 2 - イル) カルボニル }
 - N = { 4, 6 - ビス (ピロリジン - 1 - イル) - 1, 3, 5
 - トリアジン - 2 - イル } ベラジン、

N' - { (1 - (1' - (エトキシカルボニル) シクロヘキサノン - 1' - カルボニル) ピロリジノン - 2 - イル) カルボニル }
- N - { 4, 6 - ビス (2 - プロピルアミノ) - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル } ビベラジン、

N' - { (1 - (1' - (エトキシカルボニル) シクロヘキサ
 サン - 1' - カルボニル) ピロリジノン - 2 - イル) カルボニル }
 - N - { 4, 5 - ビス (ジエチルアミノ) - 1, 3, 5 - トリ
 アジン - 2 - イル } ビペラジン、

$N' = \{ (1 - (1' - (\text{エトキシカルボニル}) \text{シクロヘキサン} - 1' - \text{カルボニル}) \text{ピロリジン} - 2 - \text{イル}) \text{カルボニル} \}$
 $- N = \{ 3, 6 - \text{ビス} (ジエチルアミノ) \text{ピリジン} - 2 - \text{イル} \}$
 ビベラジン、

$$N' = \{ (1 - (1' - (\text{エトキシカルボニル}) \text{シクロヘキサ} \\ \text{ン} - 1' - \text{カルボニル}) \text{ピロリジン} - 2\text{-イル}) \text{カルボニル} \\ \} - N = \{ 3, 6\text{-ビス}(\text{ピロリジジン} - 1\text{-イル}) \text{ピリジン}$$

N' = { (1 - (1' - (エトキシカルボニル) シクロペン
タン - 1' - カルボニル) ピロリジン - 2 - イル) カルボニル }
- N = { 2, 6 - ビス (ジエチルアミノ) ピリミジン - 4 - イ
ル } ビペラジン、

N' - { (1 - (1' - (エトキシカルボニル) シクロペン
タン - 1' - カルボニル) ピロリジン - 2 - イル) カルボニル }
- N - { 2, 6 - ビス (アリルアミノ) ピリミジン - 4 - イル }
ビペラジン、

(-) - N' - { (1 - {1' - (エトキシカルボニル) シクロペンタン - 1' - カルボニル) ピロリジン - 2 - イル) カルボニル} - N - { 6 - ビス (ピロリジン - 1 - イル) ビリミジン - 4 - イル) ビベラジン、融点 192 ~ 193℃、 $[\alpha]_D^{25} = -19.6^\circ$ (エチルアルコール中 $C = 0.2$)、

$N' = \{ (1 - (1' - (\text{エトキシカルボニル}) \text{シクロペンタン-1' - カルボニル}) \text{ピロリジン-2-イル}) \text{カルボニル}) - N - (2, 6\text{-ビス(ジアミノ)ピリミジン-4-イル}) \text{ピペラジン、}$

N' - { (1 - (1' - (エトキシカルボニル) シクロペンタン-1' - カルボニル) ピロリジン-2-イル) カルボニル) - N - (2, 6-ビス(ジエチルアミノ) - 5-ベンズイルピリミジン-4-イル) ピペラジン、

$N' = \{ (1 - (1' - (\text{エトキシカルボニル}) \text{シクロペンタン} - 1' - \text{カルボニル}) \text{ピロリジン} - 2 - \text{イル}) \text{カルボニル} \}$
 $- N = \{ 2, 6 - \text{ビス} (ジエチルアミノ) - 5 - \text{アセチルピリミジン} - 4 - \text{イル} \} \text{ビベラジン、}$

$$N' = \{ (1 - (1' - (\text{エトキシカルボニル}) \text{シクロペンタン-1'} - \text{カルボニル}) \text{ピロリジン-2-イル}) \text{カルボニル} \} \\ - N = (2, 5\text{-ビス}(\text{ピロリジン-1-イル}) - 5\text{-アセチル})$$

— 2 — イル) ビペラジン、

$$N^1 = \{ (1 - (1' - \langle \text{エトキシカルボニル} \rangle \text{シクロヘキサノン} - 1' - \text{カルボニル}) \text{ピロリジン} - 2 - \text{イル} \text{カルボニル} \} \\ - N = \{ 3, 6 - \text{ビス} (\text{アリルアミノ}) \text{ピリジン} - 2 - \text{イル} \} \\ \text{ビベラジン、}$$

$N' = \{ (1 - (1' - (\text{エトキシカルボニル}) \text{シクロブタン} - 1' - \text{カルボニル}) \text{ピロリジン} - 2 - \text{イル}) \text{カルボニル} \}$
 $- N = \{ 3, 6 - \text{ビス} (\text{プロパギルアミノ}) \text{ピリジン} - 2 - \text{イル} \}$
 ピペラジン、

$N' = \{ (1 - (1' - (\text{エトキシカルボニル}) \text{シクロプロパン} - 1' - \text{カルボニル}) \text{ピロリジン} - 2\text{-イル}) \text{カルボニル} \}$
 $- N = [3, 6\text{-ビス}(N\text{-エチル}-N\text{-アリルアミノ}) \text{ピロリジン} - 2\text{-イル}] \text{ビペラジン}$ 、

$$N' = \{ (1 - (1' - (\text{エトキシカルボニル}) \text{シクロヘキサン} - 1' - \text{カルボニル}) \text{ピロリジン} - 2 - \text{イル}) \text{カルボニル} \} \\ - N = \{ 3 - \text{ヒドロキシ} - 2 - \text{ピリジニルメチル} \} \text{ビベラジン、}$$

N' - [(1 - (シアノメチルカルボニル) ピロリジン - 2 - イル) カルボニル] - N - (ピリジン - 2 - イル) ビペラジン、

N' - { (1 - (シアノメチルカルボニル) ピロリジン - 2 -
- イル) カルボニル } - N - { (2 , 6 - ビス (ジエチルアミノ)
ピリミジン - 4 - イル) ビペラジン、

N' - { (1 - (シアノメチルカルボニル) ピロリジン - 2 -
- イル) カルボニル } - N - { 2 , 6 - ビス (アリルアミノ)
ピリミジン - 4 - イル } ビベラジン、

(一) -N'-[{ (1-(シアノメチルカルボニル)ピロリジン-2-イル)カルボニル} -N~ { 2, 6-ビス(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)ビベラジン、融点

198-199°C、(α)。-8.4° (DMF中 C=O, 19)。

N' - [(1-(シアノメチルカルボニル)ピロリジン-2-イル)カルボニル]-N-(2,6-ビス(ジエチルアミノ)-5-ベンゾイルピリミジン-4-イル)ビベラジン、

N' - [(1-(シアノメチルカルボニル)ピロリジン-2-イル)カルボニル]-N-(2,6-ビス(ジエチルアミノ)-5-アセチルピリミジン-4-イル)ビベラジン、

N' - [(1-(シアノメチルカルボニル)ピロリジン-2-イル)カルボニル]-N-(2,6-ビス(ピロリジン-1-イル)-5-アセチルピリミジン-4-イル)ビベラジン、

N' - [(1-(シアノメチルカルボニル)ピロリジン-2-イル)カルボニル]-N-(2,6-ビス(ピロリジン-1-イル)-5-ベンゾイルピリミジン-4-イル)ビベラジン、

N' - [(1-(シアノメチルカルボニル)ピロリジン-2-イル)カルボニル]-N-(4,6-ビス(アリルアミノ)-1,3,5-トリアジン-4-イル)ビベラジン、

N' - [(1-(シアノメチルカルボニル)ピロリジン-2-イル)カルボニル]-N-(4,6-ビス(ピロリジン-1-イル)-1,3,5-トリアジン-4-イル)ビベラジン、

N' - [(1-(シアノメチルカルボニル)ピロリジン-2-イル)カルボニル]-N-(4,6-ビス(2-プロピルアミノ)-1,3,5-トリアジン-4-イル)ビベラジン、

N' - [(1-(シアノメチルカルボニル)ピロリジン-2-イル)カルボニル]-N-(3,6-ビス(ジエチルアミノ)-1,3,5-トリアジン-4-イル)ビベラジン、

N' - [(1-(シアノメチルカルボニル)ピロリジン-2-イル)カルボニル]-N-(3,6-ビス(ジエチルアミノ)-

-ピリジン-2-イル)ビベラジン、

N' - [(1-(シアノメチルカルボニル)ピロリジン-2-イル)カルボニル]-N-(3,6-ビス(ピロリジン-1-イル)-ピリジン-2-イル)ビベラジン、

N' - [(1-(シアノメチルカルボニル)ピロリジン-2-イル)カルボニル]-N-(3,6-ビス(アリルアミノ)-ピリジン-2-イル)ビベラジン、

N' - [(1-(シアノメチルカルボニル)ピロリジン-2-イル)カルボニル]-N-(3,6-ビス(プロパギルアミノ)-ピリジン-2-イル)ビベラジン、

N' - [(1-(シアノメチルカルボニル)ピロリジン-2-イル)カルボニル]-N-(3,6-ビス(N-エチル-N-アリルアミノ)-ピリジン-2-イル)ビベラジン、

N' - [(1-(シアノメチルカルボニル)ピロリジン-2-イル)カルボニル]-N-(3-ヒドロキシ-2-ピリジニルメチル)ビベラジン、

N - [(1-メトキシマロニルピロリジン-2-イル)カルボニル]-N' - (2,6-ビス(ピロリジン-1-イル)-ピリミジン-4-イル)ビベラジン、

N - [(1-タタリ-アプトキシマロニルピロリジン-2-イル)カルボニル]-N' - (3,6-ビス(ジエチルアミノ)-ピリジン-2-イル)ビベラジン、

実施例 8

0.023 mlの濃硫酸を、2,2-ジメチルマロン酸4gを溶解した無水エタノール/トルエン1:2の混合溶液30 mlに慎重に注いだ。反応混合液は還流し、ついで水/トルエン共沸混合液を留去し、少量のエタノール/トルエン混合液を加え

た。3時間後、反応溶液に50 mlの水を加え、酢酸エチル(3×15 ml)で抽出した。抽出した有機相を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶液を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し(溶離液 ヘキサン/酢酸エチル 2:1)、2,2-ジメチルマロン酸ジエチルエステル3.3gを得た。

得られたジエステル3gをエタノール/水1:1の混合液20 mlに溶解し、水酸化カリウム粉末0.89gを攪拌しながら加えた。60-70°Cに3時間保持した後、エタノールを減圧下で留去した。ついで反応溶液に水20 mlを加え、塩化メチレン(2×10 ml)で抽出した。水相を1Nの塩酸で酸性とし、再度塩化メチレン(4×10 ml)で抽出した。2度目の抽出液を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして溶液を減圧下で蒸発させた。2.1gの2,2-ジメチルマロン酸モノエチルエステル、低融点固体(融点25-30°C)を得た。

実施例 9

塩化トリエチルベンジルアンモニウム5.4gおよびトルエン30 mlにマロン酸ジエチル4gと1,4-ジブロムブタン4.3 mlを溶解した溶液を、50%水酸化ナトリウム水溶液に40°Cで攪拌しながら加えた。

5時間後、反応溶液を氷水で0°Cに冷却し、1N塩酸によりpHを酸性とし、ついで酢酸エチル(4×25 ml)で抽出した。有機相を合わせ、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(3×20 ml)で繰り返し洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。最後に、減圧下で溶液を蒸発させて、1,1-シクロペンタンジカルボン酸ジエチルエステル3.4gを得た。

得られたジエステル3gを1:1エタノール/水混合溶液30

mlに溶解し、水酸化カリウム粉末0.78gを加えた。反応溶液は攪拌しながら60°Cで2時間加熱し、ついで減圧下でエタノールを留去した。反応溶液を酢酸エチル(2×10 ml)で洗浄し、ついで1N塩酸でpHを僅かに酸性とし、酢酸エチル(4×15 ml)で抽出した。この抽出有機相を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶液を減圧下で蒸発させて、低融点固体である1,1-シクロペンタンジカルボン酸モノエチルエステル2gを得た。

実施例 10

室温で攪拌しながら、5 mlのアセトニトリルに溶解したエチルマロニルクロライド4.8 mlを、2-アミノピリジン3g、炭酸カリウム4.4g、塩化トリエチルベンジルアンモニウム2.17gを含有する25 mlのアセトニトリル中に滴下した。1時間後、この反応混合物に水70 mlを加え、酢酸エチル(3×20 ml)で繰り返し抽出を行った。抽出有機相を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶液を減圧下で蒸発させた。

残渣(7g)をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し(溶離液 ヘキサン/酢酸エチル 2:1)、N-(エトキシマロニル)-2-アミノピリジン4.4gを得た。

25 mlのアセトニトリルにN-(エトキシマロニル)-2-アミノピリジン3.7gを溶解した溶液に、35%水酸化ナトリウム水溶液を0°Cに氷水で冷却攪拌しながら加えた。室温に温めた後、反応混合物を15分間攪拌し、ついで濾過して、N-(カルボキシメチルカルボニル)-2-アミノピリジンナトリウム塩3.5gを得た。融点195°C。

実施例 11

エチルマロニクロライド 2.7 ml をアセトニトリル 10 ml に溶解させた溶液を、パラトルエンスルホンアミド 2.55 g、炭酸カリウム 1.35 g、塩化ベンジルトリエチルアンモニウム 2.55 g を含有する 50 ml のアセトニトリルに、不活性ガス雰囲気中で攪拌しながら徐々に滴下し、40℃に加熱した。反応混合物を室温に冷却し、1時間後、溶液を減圧下で蒸発させた。

残渣を 60 ml の酢酸エチルに溶解し、この有機溶液をまず飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し(2×15 ml)、次いで水で洗浄した(3×15 ml)。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶液を減圧下で蒸発させて、N-(エトキシマロニル)パラトルエンスルホンアミド 2.1 g を得た。

1 N 水酸化ナトリウム水溶液 13.2 ml を、20 ml のアセトニトリルに N-(エトキシマロニル)パラトルエンスルホンアミド 1.9 g を溶解させた溶液に室温で攪拌しながら添加した。

反応混合物を 60℃で 1 時間加熱した後、溶液を減圧下で蒸発させ、残渣を 30 ml の水に溶解し、繰り返し酢酸エチルで洗浄した(3×5 ml)。水相を 1 N 塩酸で、再度酸性にし、酢酸エチルで抽出した(3×10 ml)。有機抽出相を集め、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶液を減圧下で蒸発させて、N-(カルボキシメチルカルボニル)パラトルエンスルホンアミド 1.6 g を得た。融点 80℃。

実施例 12

20 ml の無水ジメチルフォルムアミド(DMF)に N-(カルボキシメチルカルボニル)-2-アミノピリジンナトリウム塩 0.4 g を溶解した溶液に、塩酸エーテル溶液 70 μl (2.9

$N' = [1 - (\text{ベンジルアミノカルボニルメチルカルボニル}) \text{ピロリジン-2-イル}] \text{カルボニル} - N - [2, 6\text{-ビス}(\text{ピロリジン-1-イル}) \text{ピリミジン-4-イル}] \text{ビベラジン}$ 、

$N' = [1 - (\text{ジエチルアミノカルボニルメチルカルボニル}) \text{ピロリジン-2-イル}] \text{カルボニル} - N - [2, 6\text{-ビス}(\text{ピロリジン-1-イル}) \text{ピリミジン-4-イル}] \text{ビベラジン}$ 、

$N' = [1 - (1\text{-ビベリジノカルボニルメチルカルボニル}) \text{ピロリジン-2-イル}] \text{カルボニル} - N - [2, 6\text{-ビス}(\text{ピロリジン-1-イル}) \text{ピリミジン-4-イル}] \text{ビベラジン}$ 、

$N' = [1 - (N\text{-モルホリノカルボニルメチルカルボニル}) \text{ピロリジン-2-イル}] \text{カルボニル} - N - [2, 6\text{-ビス}(\text{ピロリジン-1-イル}) \text{ピリミジン-4-イル}] \text{ビベラジン}$ 、

$N' = [1 - (N - (4\text{-チオモルホリノ}) \text{カルボニルメチルカルボニル}) \text{ピロリジン-2-イル}] \text{カルボニル} - N - [2, 6\text{-ビス}(\text{ピロリジン-1-イル}) \text{ピリミジン-4-イル}] \text{ビベラジン}$ 、

$N' = [1 - (N - (4, 5\text{-ジチアアゼビノ}) \text{カルボニルメチルカルボニル}) \text{ピロリジン-2-イル}] \text{カルボニル} - N - [2, 6\text{-ビス}(\text{ピロリジン-1-イル}) \text{ピリミジン-4-イル}] \text{ビベラジン}$ 、

実施例 14

165 g の 2-クロル酢酸メチルを、N-メチルビベラジン 152 g とトリエチルアミン 212 ml を溶解させたトルエン溶液 1.5 l 中に不活性ガス雰囲気中で攪拌しながら滴下した。次いで、反応溶液を 70℃で 4 時間加熱した。その後、反応混合物を室温に冷却し、生じた沈殿を濾過し、濾過器上で 100 ml のトルエンを用いて洗浄した。得られた有機溶液を水で抽

M)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 0.37 g および $N' = [(\text{ピロリジン-2-イル}) \text{カルボニル}] - N - [2, 6\text{-ビス}(\text{ピロリジン-1-イル}) \text{ピリミジン-4-イル}] \text{ビベラジン}$ 0.79 g を無水 DMF 25 ml に溶解した溶液を不活性ガス雰囲気中で加えた。3 時間後反応混合物に 100 ml の水を加え、酢酸エチルで抽出した(3×20 ml)。有機相を集め繰り返し水で洗浄し(3×20 ml)、硫酸ナトリウムで乾燥した。有機溶液を減圧下で濃縮し、残渣(0.65 g)をシリカゲルクロマトグラフィー(溶離液 塩化メチレン/メタノール 95:5:0.5)で精製して、 $N' = [1 - ((\text{ピリジン-2-イル}) \text{アミノカルボニルメチルカルボニル}) \text{ピロリジン-2-イル}] \text{カルボニル} - N - [2, 6\text{-ビス}(\text{ピロリジン-1-イル}) \text{ピリミジン-4-イル}] \text{ビベラジン}$ 0.5 g を得た。融点 182℃。

実施例 13

実施例 12 に記載した方法に従って、 $N' = [(\text{ピロリジン-2-イル}) \text{カルボニル}] - N - [2, 6\text{-ビス}(\text{ピロリジン-1-イル}) \text{ピリミジン-4-イル}] \text{ビベラジン}$ および実施例 10 より製造した適当なマロン酸モノアミドを出発物質として、次の N, N'-ジ置換ビベラジンを得た。

$N' = [1 - (N\text{-メチルヒドロキシカルボニルメチルカルボニル}) \text{ピロリジン-2-イル}] \text{カルボニル} - N - [2, 6\text{-ビス}(\text{ピロリジン-1-イル}) \text{ピリミジン-4-イル}] \text{ビベラジン}$ 、

$N' = [1 - (アミノカルボニルメチルカルボニル) \text{ピロリジン-2-イル}] \text{カルボニル} - N - [2, 6\text{-ビス}(\text{ピロリジン-1-イル}) \text{ピリミジン-4-イル}] \text{ビベラジン}$ 、

出し(5×200 ml)、有機相を 20 時間還流し、次いで水分を減圧下で除去した。残渣はイソプロパノールから結晶化させ、2-(N-メチルビベラジノ)酢酸 168 g のを得た。融点 160-161℃。

実施例 15

$N' = [1 - ((\text{ピロリジン-2-イル}) \text{カルボニル}) - N - [2, 6\text{-ビス}(\text{ピロリジン-1-イル}) \text{ピリミジン-4-イル}] \text{ビベラジン}$ および実施例 14 に記載した方法により調製した適当な 2-置換酢酸を出発物質として、実施例 12 に記載した方法により次の化合物を製造した。

$N' = [1 - (\text{ベンジルアミノメチルカルボニル}) \text{ピロリジン-2-イル}] \text{カルボニル} - N - [2, 6\text{-ビス}(\text{ピロリジン-1-イル}) \text{ピリミジン-4-イル}] \text{ビベラジン}$ 、

$N' = [1 - (\text{ジエチルアミノメチルカルボニル}) \text{ピロリジン-2-イル}] \text{カルボニル} - N - [2, 6\text{-ビス}(\text{ピロリジン-1-イル}) \text{ピリミジン-4-イル}] \text{ビベラジン}$ 、

$N' = [1 - (1\text{-ビベリジノメチルカルボニル}) \text{ピロリジン-2-イル}] \text{カルボニル} - N - [2, 6\text{-ビス}(\text{ピロリジン-1-イル}) \text{ピリミジン-4-イル}] \text{ビベラジン}$ 、

$N' = [1 - (N\text{-モルホリノメチルカルボニル}) \text{ピロリジン-2-イル}] \text{カルボニル} - N - [2, 6\text{-ビス}(\text{ピロリジン-1-イル}) \text{ピリミジン-4-イル}] \text{ビベラジン}$ 、

(一) $N' = [1 - (N - (4\text{-チオモルホリノ}) \text{メチルカルボニル}) \text{ピロリジン-2-イル}] \text{カルボニル} - N - [2, 6\text{-ビス}(\text{ピロリジン-1-イル}) \text{ピリミジン-4-イル}] \text{ビベラジン}$ 、融点 225-226℃、(α)。 $\alpha = 16^\circ$ (DMF 中 $C = 0.2$)

特表平6-506450 (18)

$N' - \{ (1 - (N - (4, 5 - ジチアゼピノ) メチルカルボニル) ピロリジン - 2 - イル) カルボニル \} - N - (2, 6 - ビス (ピロリジン - 1 - イル) ビリミジン - 4 - イル) ビベラジン$

(-) - $N' - \{ (1 - (N - (4 - チアモルホリノ) メチルカルボニル) ピロリジン - 2 - イル) カルボニル \} - N - (3, 6 - ビス (ジエチルアミノ) ピリジン - 2 - イル) ビベラジン 塩酸塩、融点 173 - 175 °C、$

(-) - $N' - \{ (1 - (N - (4 - チアモルホリノ) メチルカルボニル) ピロリジン - 2 - イル) カルボニル \} - N - (2, 6 - ビス (ピロリジン - 1 - イル) - 1, 3, 5 - トリアジン - 4 - イル) ビベラジン、融点 205 - 207 °C、$

実施例 16

30 ml のアセトニトリルに $N - (カルボキシメチルカルボニル) パラトルエンスルホンアミド 1 g$ を溶解した溶液に、1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 0.97 g および (-) - $N' - \{ (ピロリジン - 2 - イル) カルボニル \} - N - (2, 6 - ビス (ピロリジン - 1 - イル) ビリミジン - 4 - イル) ビベラジン 1.56 g$ を室温で攪拌しながら添加した。3 時間後反応混合物に 70 ml の水を加え、酢酸エチルで抽出した (3 × 20 ml)。抽出有機相を合わせ、水で洗浄し (3 × 10 ml)、硫酸ナトリウムで乾燥し、有機相を減圧下で蒸発させた。残渣 (1.5 g) をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し (溶剤 酢酸エチル/メタノール 9.5 : 0.5)、(-) - $N - \{ 1 - (パラトルエンスルホンアミドカルボニル - メチルカルボニル) ピロリジン - 2 - イル) カルボニル \} - N - (2, 6 - ビス (ピロリジン - 1 - イル) ビリミジン - 4 - イル) ビベラジン 3 g$ を得た。

(-) - $N' - \{ (1 - (カルボキシエチルカルボニル) ピロリジン - 2 - イル) カルボニル \} - N - (2, 6 - ビス (ピロリジン - 1 - イル) ビリミジン - 4 - イル) ビベラジン 3 g$ を得た。

得られた粗生成物を 25 ml の無水エタノールに再溶解し、次いで 0.3 ml の濃硫酸を添加した。反応混合物を 1 時間還流し、次いで飽和炭酸水素ナトリウム溶液 50 ml を添加した。エタノールを減圧下で留去し、次いで水相を酢酸エチルで抽出した (3 × 15 ml)。抽出有機相を蒸発し、飽和食塩水で洗浄し (3 × 5 ml) 硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。残渣 (3 g) をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し (酢酸エチル - 酢酸エチル/メタノール 10 : 1 変法による溶出)、(-) - $N' - \{ (1 - (エトキシカルボキシエチルカルボニル) ピロリジン - 2 - イル) カルボニル \} - N - (2, 6 - ビス (ピロリジン - 1 - イル) ビリミジン - 4 - イル) ビベラジン 2.3 g$ を得た。ガラス状の油状物、 $[\alpha]_D^{25} = -26^\circ$ (エタノール中 $C = 2$)。

実施例 19

アセトニトリル 16 ml とジクロロエタン 5 ml の混合溶液に、(-) - $N' - \{ (ピロリジン - 2 - イル) カルボニル \} - N - (2, 6 - ビス (ピロリジン - 1 - イル) ビリミジン - 4 - イル) ビベラジン 2 g$ と粉末炭酸カリウム 0.83 g を溶解させた溶液を、氷水で 10 °C 以下に冷却下、2 ml のアセトニトリルとエチルオキザリクロライド 0.82 ml の混合液に滴下した。30 分間攪拌し、反応混合物に水 70 ml を加え、酢酸エチルで抽出し (3 × 15 ml)、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧で蒸発させ、残渣を酢酸エチルから結晶化させ、(-) - $N' - \{ (1 - (エチルオキザリル) ピロリジン - 2 - イル) カルボニル \} - N - (2, 6 - ビス (ピロリジン - 1 - イル) ビリミジン - 4 - イル) ビベラジン 1.8 g$ を得た。 $[\alpha]_D^{25} = -14.9^\circ$ (エタノール中 $C = 0.5$)。

ジジン - 1 - イル) ビリミジン - 2 - イル) ビベラジン 0.95 g を得た。融点 170 °C、 $[\alpha]_D^{25} = -26.9^\circ$ (エタノール中 $C = 2.06$)。

実施例 17

5 ml の水に炭酸水素カリウム 0.6 g を溶解した水溶液を、(-) - $N' - \{ (ピロリジン - 2 - イル) カルボニル \} - N - (2, 6 - ビス (ピロリジン - 1 - イル) ビリミジン - 4 - イル) ビベラジン 2 g$ を酢酸エチル 25 ml に溶解させた溶液に添加した。反応溶液は 0 °C に冷却し、次いで不活性ガス雰囲気中で攪拌しながら、酢酸エチル 2 ml にアセチルクロライド 0.4 ml を溶解させた溶液を滴下した。反応混合物を 0 °C で 30 分放置し、その後室温まで反応溶液を温め、40 °C で溶解する状態を得た。15 分後、水相を分離し、40 °C に保ち、有機相を水で洗浄し (2 × 5 ml)、硫酸ナトリウムで乾燥させ、少量まで減圧下で濃縮した。この溶液から (-) - $N' - \{ (1 - アセチルピロリジン - 2 - イル) カルボニル \} - N - (2, 6 - ビス (ピロリジン - 1 - イル) ビリミジン - 4 - イル) ビベラジン 1.75 g$ を結晶化させた。融点 229 - 231 °C、 $[\alpha]_D^{25} = -17^\circ$ (エタノール中 $C = 1$)。

実施例 18

20 ml の無水ベンゼンに (-) - $N' - \{ (ピロリジン - 2 - イル) カルボニル \} - N - (2, 6 - ビス (ピロリジン - 1 - イル) ビリミジン - 4 - イル) ビベラジン 2 g$ を溶解させた溶液に、コハク酸無水物 0.56 g および N, N - ジメチルアミノピリジン 0.05 g の加え、次いで反応混合物を 2 時間還流した。その後、溶媒を減圧下で蒸発させ、(-) - $N' - \{ (ピロリジン - 2 - イル) カルボニル \} - N - (2, 6 - ビス (ピロリジン - 1 - イル) ビリミジン - 4 - イル) ビベラジン 1.8 g$ を得た。 $[\alpha]_D^{25} = -14.9^\circ$ (エタノール中 $C = 0.5$)。

実施例 20

ブラインで -10 °C に冷却した無水 THF 60 ml に溶解した (L) - BOC - プロリン溶液にトリエチルアミン 6.1 ml と 4 Å モレキュラシーブ 1 g を加え、次いで -5 °C 以下に保ち、無水 THF 5 ml に溶解したエチルクロロホルミド 4.6 ml の混合液を滴下した。30 分間攪拌した後沈殿したトリメチルアンモニウムクロライドを濾過により除去し、濾過液は減圧下で 30 ml まで濃縮した。得られた溶液は、ブラインにより -10 °C に冷却した無水 THF 50 ml と水素化ホウ素ナトリウム 7.5 g の懸濁液に滴下した。2 時間後反応混合物に、氷水で 0 °C の温度に保持しながら、リン酸二水素ナトリウム飽和水溶液 200 ml を加え、酢酸エチルで抽出した (3 × 50 ml)。有機相を蒸発し、飽和食塩水で繰り返し洗浄し (3 × 30 ml)、硫酸ナトリウムで脱水し、溶媒を減圧下で蒸発させた。残渣をヘキサンから結晶化させ、(L) - BOC - プロリン 6.1 g を得た。融点 59 - 60 °C $[\alpha]_D^{25} = -54.9^\circ$ (エタノール中 $C = 0.2$)。

実施例 21

カルボニルジイミダゾール 0.29 g を、無水 THF 10 ml に (L) - BOC - プロリン 0.3 g を溶解した溶液に、氷水で冷却下不活性ガス雰囲気中で攪拌しながら加え、次いで反応溶液を室温まで加温し、3 時間攪拌を続けた。得られた溶液に $N - (2, 6 - ビス (ピロリジン - 1 - イル) ビリミジン -$

特表平6-506450 (14)

4-イル)ビペラジン0.45gを分割添加し、18時間攪拌を続けた。反応溶液に飽和リン酸二水素ナトリウム飽和水溶液40mlを加え、ついで酢酸エチルで抽出した(3×15ml)。抽出有機相を集め、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で蒸発させた。残渣(0.75g)をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し(溶離液 ヘキサン/酢酸エチル 7:3)、(-)-N'-[(1-tert-ブトキシカルボニル)ピロリジン-2-イル)メトキシカルボニル]-N-(2,6-ビス(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)ビペラジン5.5gを得た。融点147°、 $[\alpha]_D^{25} = -32.2^\circ$ (エタノール中 $C=0.25$)。

実施例22

0.174mlのトリフロロ酢酸を、4mlの塩化メチレン中に(-)-N'-[(1-tert-ブトキシカルボニル)ピロリジン-2-イル)メトキシカルボニル]-N-(2,6-ビス(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)ビペラジン100mgを溶解した溶液中に滴下した。18時間後、反応溶液に1N水酸化ナトリウム水溶液を添加し、塩化メチレンで抽出した(3×3ml)。抽出有機相を集め、水で洗浄し(2×2ml)、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で蒸発させた。残渣をジイソプロピルエーテル/酢酸エチル9:1から結晶化し、(+)-N'-[(ピロリジン-2-イル)メトキシカルボニル]-N-(2,6-ビス(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)ビペラジン65mgを得た。融点137-138°C、 $[\alpha]_D^{25} = +8.7^\circ$ (エタノール中 $C=0.23$)。

実施例23

トキシカルボニル)-N-(2,6-ビス(アリルアミノ)ピリミジン-4-イル)ビペラジン

N'-[(1-エトキシマロニルピロリジン-2-イル)メトキシカルボニル]-N-(2,6-ビス(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)ビペラジン

N'-[(1-エトキシマロニルピロリジン-2-イル)メトキシカルボニル]-N-(2,6-ビス(ジアミノ)ピリミジン-4-イル)ビペラジン

N'-[(1-エトキシマロニルピロリジン-2-イル)メトキシカルボニル]-N-(2,6-ビス(ジエチルアミノ)-5-ベンゾイルピリミジン-4-イル)ビペラジン

N'-[(1-エトキシマロニルピロリジン-2-イル)メトキシカルボニル]-N-(2,6-ビス(ジエチルアミノ)-5-アセチルピリミジン-4-イル)ビペラジン

N'-[(1-エトキシマロニルピロリジン-2-イル)メトキシカルボニル]-N-(2,6-ビス(ピロリジン-1-イル)-5-アセチルピリミジン-4-イル)ビペラジン

N'-[(1-エトキシマロニルピロリジン-2-イル)メトキシカルボニル]-N-(2,6-ビス(ピロリジン-1-イル)-5-ベンゾイルピリミジン-4-イル)ビペラジン

N'-[(1-エトキシマロニルピロリジン-2-イル)メトキシカルボニル]-N-(4,6-ビス(アリルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イル)ビペラジン

N'-[(1-エトキシマロニルピロリジン-2-イル)メトキシカルボニル]-N-(4,6-ビス(プロピルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イル)ビペラジン

N'-[(1-エトキシマロニルピロリジン-2-イル)メトキシカルボニル]-N-(4,6-ビス(ジエチルアミノ)

アセトニトリル10mlに2,2-ジメチルマロン酸モノエチルエステル0.37gを溶解した溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩0.54gを分割添加した。15分後、不活性ガス雰囲気下で攪拌しながら、反応混合物に(+)-N'-[(ピロリジン-2-イル)メトキシカルボニル]-N-(2,6-ビス(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)ビペラジン1gを加えた。3時間後、反応混合物に水100mlを加え、酢酸エチルで繰り返し抽出した(3×20ml)。抽出有機相を集め、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で蒸発させて、(-)-N'-[(1-((2',2'-ジメチル)エチルマロニル)ピロリジン-2-イル)メトキシカルボニル]-N-(2,6-ビス(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)ビペラジン1.1gを得た。融点118-120°C、 $[\alpha]_D^{25} = -40.8^\circ$ (エタノール中 $C=0.13$)。

実施例24

適当なN-置換ビペラジンおよびマロン酸、2,2-ジメチルマロン酸、1,1-シクロペンタンジカルボン酸およびシクロヘキサンジカルボン酸のモノエチルエステルを出発化合物として、実施例21、22、23記載の方法に従い、次のビペラジン化合物を製造した。

N'-[(1-エトキシマロニルピロリジン-2-イル)メトキシカルボニル]-N-(ピリジン-2-イル)ビペラジン
N'-[(1-エトキシマロニルピロリジン-2-イル)メトキシカルボニル]-N-(2,6-ビス(ジエチルアミノ)ピリミジン-4-イル)ビペラジン

N'-[(1-エトキシマロニルピロリジン-2-イル)メ

-1,3,5-トリアジン-2-イル)ビペラジン

N'-[(1-エトキシマロニルピロリジン-2-イル)メトキシカルボニル]-N-(4,6-ビス(ピロリジン-1-イル)-1,3,5-トリアジン-2-イル)ビペラジン

N'-[(1-エトキシマロニルピロリジン-2-イル)メトキシカルボニル]-N-(3,6-ビス(ジエチルアミノ)ピリジン-2-イル)ビペラジン

N'-[(1-エトキシマロニルピロリジン-2-イル)メトキシカルボニル]-N-(3,6-ビス(ピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ビペラジン

N'-[(1-エトキシマロニルピロリジン-2-イル)メトキシカルボニル]-N-(3,6-ビス(アリルアミノ)ピリジン-2-イル)ビペラジン

N'-[(1-エトキシマロニルピロリジン-2-イル)メトキシカルボニル]-N-(3,6-ビス(プロパギルアミノ)ピリジン-2-イル)ビペラジン

N'-[(1-エトキシマロニルピロリジン-2-イル)メトキシカルボニル]-N-(3,6-ビス(N-エチル-N-アリルアミノ)ピリジン-2-イル)ビペラジン

N'-[(1-エトキシマロニルピロリジン-2-イル)メトキシカルボニル]-N-(3-ヒドロキシ-2-ピリジニルメチル)ビペラジン

N'-[(1-((2',2'-ジメチル)エトキシマロニル)ピロリジン-2-イル)メトキシカルボニル]-N-(ピリジン-2-イル)ビペラジン

N'-[(1-((2',2'-ジメチル)エトキシマロニル)ピロリジン-2-イル)メトキシカルボニル]-N-(2,6-ビス(ジエチルアミノ)ピリミジン-4-イル)ビペラジン

γ
$$N' = \{ (1 - (2', 2' - \text{ジメチル}) \text{エトキシマロニル}) \text{ピロリジノン-2-イル} \} \text{メトキシカルボニル} \} - N - (2,$$

N' - { (1 - (2', 2' - ジメチル) エトキシマロニル) ビロリジン - 2 - イル) メトキシカルボニル } - N - (2, 6 - ビス (ジアミノ) ピリミジン - 4 - イル) ビベラジン

N' - { (1 - (2', 2' - ジメチル) エトキシマロニル) プロリジン - 2 - イル) メトキシカルボニル } - N - (2, 6 - ビス (ジエチルアミノ) - 5 - ベンゾイルリピリミジン - 4 - イル) ビペラジン

N' - { (1 - (2', 2' - ジメチル) エトキシマロニ
ル) ビロリジン - 2 - イル) メトキシカルボニル } - N - { 2,
6 - ビス (ジエチルアミノ) - 5 - アセチルピリミジン - 4 -
イル) ビペラジン

N' - { (1 - (2', 2' - ジメチル) エトキシマロニ
ル) ビロリジン - 2 - イル) メトキシカルボニル} - N - { (2,
6 - ビス (ビロリジン - 1 - イル) - 5 - アセチルピリミジン
- 4 - イル) ビペラジン

N' = { (1 - (2', 2' - ジメチル) エトキシマロニ
ル) ビロリジン - 2 - イル) メトキシカルボニル } - N - { 2,
6 - ビス (ビロリジン - 1 - イル) - 5 - ベンゾイルピリミジ
ン - 4 - イル) ビペラジン

N' = { (1 - (2', 2' - ジメチル) エトキシカルボニル) プロピジン - 2 - イル) メトキシカルボニル } - N - { 4, 6 - ビス (アリルアミノ) - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル } ビベラジン

$$(L) N' = \{ (1 - (2', 2' - \text{ジメチル}) \text{エトキシ}$$

N' = { (1 - (2', 2' - ジメチル) エトキシマロニル) ピロリジン - 2 - イル) メトキシカルボニル } - N - (3 - ヒドロキシ - 2 - ピリジニルメチル) ビペラジン、

N' - { (1 - (1' - エトキシカルボニル) シクロペン
タン - 1' - カルボニル) ピロリジン - 2 - イル) メトキシカ
ルボニル} - N - {ピリジン - 2 - イル} ビペラジン、

N' - [(1 - (1' - エトキシカルボニル) シクロペン
タン - 1' - カルボニル) ピロリジン - 2 - イル) メトキシカル
ボニル] - N - [2, 6 - ビス (ジエチルアミノ) ピリミジ
ン - 4 - イル] ビペラジン、

N' - ((1 - (1' - エトキシカルボニル) シクロペン
タン - 1' - カルボニル) ピロリジン - 2 - イル) メトキシカル
ボニル) - N - (2, 6 - ビス (アリルアミノ) ビリミジン
- 4 - イル) ピペラジン、

N' = { (1 - (1' - エトキシカルボニル) シクロペン
タン-1' - カルボニル) ビロリジン-2-イル) メトキシカル
ボニル) -N-(2, 6-ビス(ジアミノ) ペリミジン-4
-イル) ビペラジン、

$N' - \{ (1 - (1' - \text{エトキシカルボニル}) \text{シクロペンタ}$
 $\text{ン}-1' - \text{カルボニル}) \text{ピロリジン}-2\text{-イル} \} \text{メトキシカル}$
 $\text{ボニル} \} - N - \{ 2, 6\text{-ビス}(\text{ジエチルアミノ}) - 5\text{-ベン}$
 $\text{ゾイルピリミジン}-4\text{-イル} \} \text{ビベラジン}.$

$N' = \{ (1 - (1' - \text{エトキシカルボニル}) \text{シクロペンタ
ン-1' - カルボニル}) \text{ピロリジン-2-イル}) \text{メトキシカル
ボニル} \} - N = \{ 2, 6\text{-ビス(ジエチルアミノ)} - 5\text{-アセ
チルピリミジン-4-イル} \} \text{ピペラジン}$

N' = [(1-(1'-エトキシカルボニル)シクロペンタ
ン-1'-カルボニル)ピロリジン-2-イル)メトキシカル

マロニル)ピロリジン-2-イル)メトキシカルボニル)-N-
-[4, 6-ビス(ピロリジン-1-イル)-1, 3, 5-トリ
アジン-2-イル)ピペラジン、融点101-102℃、

N' - { (1 - (2', 2' - ジメチル) エトキシマロニ
ル) ピロリジン - 2 - イル) メトキシカルボニル } - N - { 4,
6 - ビス (2 - アロピルアミノ) - 1, 3, 5 - トリアジン -
2 - イル } ビベラジン、

N' - (1 - (2', 2' - ジメチル) エトキシマロニル) ピロリジン - 2 - イル) メトキシカルボニル) - N - (4, 6 - ビス (ジエチルアミノ) - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル) ピペラジン.

N' = { (1 - (2', 2' - ジメチル) エトキシマロニル) ピロリジン - 2 - イル) メトキシカルボニル) - N - (3, 6 - ビス (ジエチルアミノ) ピリジン - 2 - イル) ビベラジン、

N' = { (1 - (2', 2' - ジメチル) エトキシマロニル) ピロリジン - 2 - イル) メトキシカルボニル } - N - { 3, 6 - ビス (ピロリジン - 1 - イル) } ビベラジン、

N' - ((1 - (2' , 2' - ジメチル) エトキシマロニル) ピロリジン - 2 - イル) メトキシカルボニル } - N - (3 , 6 - ビス (アリル アミノ) ピリジン - 2 - イル)) ビベラジン、

$N' = \{ (1 - (2', 2' - \text{ジメチル}) \text{エトキシマロニル}) \text{ピロリジン-2-イル}) \text{メトキシカルボニル} \} - N - \{ (3, 6\text{-ビス(プロパギルアミノ)ピリジン-2-イル}) \text{ビベラジン} \}$

$N' = \{ (1 - (2', 2' - \text{ジメチル}) \text{エトキシマロニル}) \text{ピロリジン-2-イル}) \text{メトキシカルボニル} \} - N = \{ (3, 5\text{-ビス}(N\text{-エチル}-N\text{-アリルアミノ)}) \text{ピリジン-2-イル} \} \text{ビベラジン、}$

ギニル) - N - (2, 5-ビス(ピロリジン-2-イル) -
5-アセチルピリミジン-4-イル) ピペラジン、

N' - { (1 - (1' - エトキシカルボニル) シクロペンタ
ン - 1' - カルボニル) ピロリジン - 2 - イル) メトキシカル
ボニル) - N - { 2, 6 - ビス (ピロリジン - 2 - イル) - 5
- ベンゾイルピリミジン - 4 - イル) ビベラジン、

$N' = \{ (1 - (1' - \text{エトキシカルボニル}) \text{シクロペンタ}$
 $\text{ン}-1' - \text{カルボニル}) \text{ピロリジン}-2\text{-イル}) \text{メトキシカル}$
 $\text{ボニル}) - N = \{ 4, 6\text{-ビス}(\text{アリルアミノ}) - 1, 3, 5$
 $\text{-トリアジン}-2\text{-イル}) \text{ビベラジン},$

$N' = \{ (1 - (1' - \text{エトキシカルボニル}) \text{シクロペンタ
ン-1'-カルボニル}) \text{ピロリジン-2-イル}) \text{メトキシカル
ボニル} \} - N = \{ 4, 6\text{-ビス}(\text{ピロリジン-1-イル}) - 1,
3, 5\text{-トリアジン-2-イル}) \text{ビペラジン},$

N' - [(1 - (1' - エトキシカルボニル) シクロペンタ
ン - 1' - カルボニル) ピロリジン - 2 - イル) メトキシカル
ボニル] - N - [4, 6 - ビス (2 - プロピルアミノ) - 1,
3, 5 - トリアジン - 2 - イル] ビペラジン、

$N^1 - [(1 - (1' - \text{エトキシカルボニル}) \text{シクロペンタ
ン-1'-カルボニル}) \text{ピロリジン-2-イル}] \text{メトキシカル
ボニル} - N - [4, 6 - \text{ビス}(\text{ジエチルアミノ}) - 1, 3, 5 - \text{トリアジン-2-イル}] \text{ピペラジン}$

N' - [(1 - (1' - エトキシカルボニル) シクロペンタ
ン - 1' - カルボニル) ピロリジン - 2 - イル) メトキシカル
ボニル] - N - [3, 6 - ビス (ジエチルアミノ) ピリジン -
2 - イル] ビペラジン、

N' - [(1 - (1' - エトキシカルボニル) シクロペンタ
ン - 1' - カルボニル) ピロリジン - 2 - イル) メトキシカル

ボニル) -N-(3, 6-ビス(ピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペラジン、

N' = [(1-(1'-エトキシカルボニル)シクロペンタン-1'-カルボニル)ピロリジン-2-イル)メトキシカルボニル]-N-(3, 6-ビス(アリルアミノ)ピリジン-2-イル)ピペラジン、

N' = [(1-(1'-エトキシカルボニル)シクロペンタン-1'-カルボニル)ピロリジン-2-イル)メトキシカルボニル]-N-(3, 6-ビス(プロパギルアミノ)ピリジン-2-イル)ピペラジン、

N' = [(1-(1'-エトキシカルボニル)シクロペンタン-1'-カルボニル)ピロリジン-2-イル)メトキシカルボニル]-N-(3, 6-ビス(N-エチル-N-アリルアミノ)ピリジン-2-イル)ピペラジン、

N' = [(1-(1'-エトキシカルボニル)シクロペンタン-1'-カルボニル)ピロリジン-2-イル)メトキシカルボニル]-N-(3-ヒドロキシ-2-ビリジニルメチル)ピペラジン、

N' = [(1-(1'-エトキシカルボニル)シクロヘキサ-1'-カルボニル)ピロリジン-2-イル)メトキシカルボニル]-N-(ビリジン-2-イル)ピペラジン、

N' = [(1-(1'-エトキシカルボニル)シクロヘキサ-1'-カルボニル)ピロリジン-2-イル)メトキシカルボニル]-N-(2, 6-ビス(ジエチルアミノ)ピリミジン-4-イル)ピペラジン、

N' = [(1-(1'-エトキシカルボニル)シクロヘキサ-1'-カルボニル)ピロリジン-2-イル)メトキシカルボニル]-N-(2, 6-ビス(アリルアミノ)ピリミジン-

4-イル)ピペラジン、

N' = [(1-(1'-エトキシカルボニル)シクロヘキサ-1'-カルボニル)ピロリジン-2-イル)メトキシカルボニル]-N-(2, 6-ビス(ジアミノ)ピリミジン-4-イル)ピペラジン、

N' = [(1-(1'-エトキシカルボニル)シクロヘキサ-1'-カルボニル)ピロリジン-2-イル)メトキシカルボニル]-N-(2, 6-ビス(ジエチルアミノ)-5-ベンゾイルピリミジン-4-イル)ピペラジン、

N' = [(1-(1'-エトキシカルボニル)シクロヘキサ-1'-カルボニル)ピロリジン-2-イル)メトキシカルボニル]-N-(2, 6-ビス(ジエチルアミノ)-5-アセチルピリミジン-4-イル)ピペラジン、

N' = [(1-(1'-エトキシカルボニル)シクロヘキサ-1'-カルボニル)ピロリジン-2-イル)メトキシカルボニル]-N-(2, 6-ビス(ピロリジン-2-イル)-5-アセチルピリミジン-4-イル)ピペラジン、

N' = [(1-(1'-エトキシカルボニル)シクロヘキサ-1'-カルボニル)ピロリジン-2-イル)メトキシカルボニル]-N-(2, 6-ビス(ピロリジン-2-イル)-5-ベンゾイルピリミジン-4-イル)ピペラジン、

N' = [(1-(1'-エトキシカルボニル)シクロヘキサ-1'-カルボニル)ピロリジン-2-イル)メトキシカルボニル]-N-(4, 6-ビス(アリルアミノ)-1, 3, 5-トリアジン-2-イル)ピペラジン、

N' = [(1-(1'-エトキシカルボニル)シクロヘキサ-1'-カルボニル)ピロリジン-2-イル)メトキシカルボニル]-N-(4, 6-ビス(ピロリジン-1-イル)-1,

3, 5-トリアジン-2-イル)ピペラジン、

N' = [(1-(1'-エトキシカルボニル)シクロヘキサ-1'-カルボニル)ピロリジン-2-イル)メトキシカルボニル]-N-(4, 6-ビス(2-アプロピルアミノ)-1, 3, 5-トリアジン-2-イル)ピペラジン、

N' = [(1-(1'-エトキシカルボニル)シクロヘキサ-1'-カルボニル)ピロリジン-2-イル)メトキシカルボニル]-N-(4, 6-ビス(ジエチルアミノ)-1, 3, 5-トリアジン-2-イル)ピペラジン、

N' = [(1-(1'-エトキシカルボニル)シクロヘキサ-1'-カルボニル)ピロリジン-2-イル)メトキシカルボニル]-N-(3, 6-ビス(ジエチルアミノ)-ビリジン-2-イル)ピペラジン、

N' = [(1-(1'-エトキシカルボニル)シクロヘキサ-1'-カルボニル)ピロリジン-2-イル)メトキシカルボニル]-N-(3, 6-ビス(ピロリジン-2-イル)-ビリジン-2-イル)ピペラジン、

N' = [(1-(1'-エトキシカルボニル)シクロヘキサ-1'-カルボニル)ピロリジン-2-イル)メトキシカルボニル]-N-(3, 6-ビス(アリルアミノ)-ビリジン-2-イル)ピペラジン、

N' = [(1-(1'-エトキシカルボニル)シクロヘキサ-1'-カルボニル)ピロリジン-2-イル)メトキシカルボニル]-N-(3, 6-ビス(プロパギルアミノ)-ビリジン-2-イル)ピペラジン、

N' = [(1-(1'-エトキシカルボニル)シクロヘキサ-1'-カルボニル)ピロリジン-2-イル)メトキシカルボニル]-N-(3, 6-ビス(N-エチル-N-アリルアミ

ノ)-ビリジン-2-イル)ピペラジン、

N' = [(1-(1'-エトキシカルボニル)シクロヘキサ-1'-カルボニル)ピロリジン-2-イル)メトキシカルボニル]-N-(3-ヒドロキシ-2-ビリジニルメチル)ピペラジン、

実施例 2.5

ブラインで-10℃に冷却した40mlの1, 2-ジクロロエタンに(1-エトキシマロニル)-1, 3-チアゾリジン-2-カルボン酸4gとトリエチルアミン2.36mlを溶解した溶液中に、ピバロイルクロライド2.08mlを、不活性ガス雰囲気中で攪拌しながら滴下した。15分後、-5℃以下に温度を保持しながら反応混合物に、4mlの1, 2-ジクロロエタンにN-(3, 6-ビス(ジエチルアミノ)ビリジン-2-イル)ピペラジン4.89gを溶解した溶液を加えた。30分後反応混合物に水120mlを加えて、有機相を分離した。水相はメチレンクロライドで再抽出し(3×20ml)、抽出有機相を集め、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で蒸発させた。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し(溶剤: エチルエーテル)、エチルエーテル/酢酸エチル 1:1から結晶化させて、N' = [(1-エトキシマロニルチアゾリジン-2-イル)カルボニル]-N-(3, 6-ビス(ジエチルアミノ)ビリジン-2-イル)ピペラジン2.6gを得た。融点 111-113℃。

実施例 2.6

実施例 2.5に記載の方法に従い、(1-エトキシマロニル)-1, 3-チアゾリジン-2-カルボン酸を適当なN-置換ピ

ペラジンと反応させて、次のN、N'-置換ピペラジンを得た。

N' - [(1-エトキシマロニルチアゾリジン-2-イル)カルボニル] - N - (ピリジン-2-イル) ピペラジン、

N' - [(1-エトキシマロニルチアゾリジン-2-イル)カルボニル] - N - (2, 6-ビス(ジエチルアミノ)ピリミジン-4-イル) ピペラジン、

N' - [(1-エトキシマロニルチアゾリジン-2-イル)カルボニル] - N - (2, 6-ビス(アリルアミノ)ピリミジン-4-イル) ピペラジン、

N' - [(1-エトキシマロニルチアゾリジン-2-イル)カルボニル] - N - (2, 6-ビス(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル) ピペラジン、融点147-149°、

N' - [(1-エトキシマロニルチアゾリジン-2-イル)カルボニル] - N - (2, 6-ビス(ジアミノ)ピリミジン-4-イル) ピペラジン、

N' - [(1-エトキシマロニルチアゾリジン-2-イル)カルボニル] - N - (2, 6-ビス(ジエチルアミノ)-5-ベンゾイルピリミジン-4-イル) ピペラジン、

N' - [(1-エトキシマロニルチアゾリジン-2-イル)カルボニル] - N - (2, 6-ビス(ジエチルアミノ)-5-アセチルピリミジン-4-イル) ピペラジン、

N' - [(1-エトキシマロニルチアゾリジン-2-イル)カルボニル] - N - (2, 6-ビス(ピロリジン-1-イル)-5-アセチルピリミジン-4-イル) ピペラジン、

N' - [(1-エトキシマロニルチアゾリジン-2-イル)カルボニル] - N - (2, 6-ビス(ピロリジン-1-イル)-5-ベンゾイルピリミジン-4-イル) ピペラジン、

カルボニル] - N - メチルピペラジン、融点 フマル酸塩として126-129°。

実施例27

S(-)-(N-ベンジルピロリジン-2-イル)メタノール6 ml、ジターシャリーブチルイミノジカルボキシレート11 gおよびトリフェニルフェスフィン24 gを無水THF100 mlに溶解した溶液に、ジエチルアザカルボキシレート(DEAD)13.28 mlを、5℃以下に保ちながら不活性ガス雰囲気中で攪拌下30分かけて滴下した。

0℃で5時間経過後、反応混合物から溶液を真空下に除去した。残渣に酢酸エチル120 mlを水で繰り返し洗浄した(3×60 ml)。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶液を減圧下に留去した。残渣(40 g)はシリカゲルクロマトグラフィー(溶媒液 石油エーテル/ジエチルエーテル 3:1)で精製して、S(-)-[(1-ベンジルピロリジン-2-イル)-N, ジ-tert-ブトキシカルボニル]メチルアミン9.8 gを得た。¹H-N. M. R. (200 MHz) CDCl₃中 δ 1.52 (s, 18H); 1.72 (m, 4H); 2.21 (m, 1H); 2.86 (m, 2H); 3.35 (d, 1H); 3.71 (m, 2H); 4.11 (d, 1H); 7.31 (m, 5H)。

実施例28

S(-)-[(1-ベンジルピロリジン-2-イル)-N, N-ジ-tert-ブトキシカルボニル]メチルアミン5.4 gを80 mlのメタノールに溶解し、得られた溶液を0℃に冷却した。ここに塩化水素ガスを2時間吹き込んだ後、溶液を減圧下に留去し

N' - [(1-エトキシマロニルチアゾリジン-2-イル)カルボニル] - N - (4, 6-ビス(アリルアミノ)-1, 3, 5-トリアジン-2-イル) ピペラジン、

N' - [(1-エトキシマロニルチアゾリジン-2-イル)カルボニル] - N - (4, 6-ビス(ピロリジン-1-イル)-1, 3, 5-トリアジン-2-イル) ピペラジン、

N' - [(1-エトキシマロニルチアゾリジン-2-イル)カルボニル] - N - (4, 6-ビス(2-プロピルアミノ)-1, 3, 5-トリアジン-2-イル) ピペラジン、

N' - [(1-エトキシマロニルチアゾリジン-2-イル)カルボニル] - N - (4, 6-ビス(ジエチルアミノ)-1, 3, 5-トリアジン-2-イル) ピペラジン、

N' - [(1-エトキシマロニルチアゾリジン-2-イル)カルボニル] - N - (3, 6-ビス(ピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル) ピペラジン、

N' - [(1-エトキシマロニルチアゾリジン-2-イル)カルボニル] - N - (3, 6-ビス(アリルアミノ)ピリジン-2-イル) ピペラジン、

N' - [(1-エトキシマロニルチアゾリジン-2-イル)カルボニル] - N - (3, 6-ビス(プロペギルアミノ)ピリジン-2-イル) ピペラジン、

N' - [(1-エトキシマロニルチアゾリジン-2-イル)カルボニル] - N - (3, 6-ビス(N-エチル-N-アリルアミノ)ピリジン-2-イル) ピペラジン、

N' - [(1-エトキシマロニルチアゾリジン-2-イル)カルボニル] - N - (3-ヒドロキシ-2-ピリジニルメチル) ピペラジン、

N' - [(1-エトキシマロニルチアゾリジン-2-イル)

て、S(-)-(1-ベンジルピロリジン-2-イル)メチルアミン塩酸塩3 gを得た。¹H-N. M. R. (200 MHz) D₂O中 δ 2.1 (m, 3H); 2.51 (m, 1H); 3.4 (m, 4H); 3.95 (m, 1H); 4.4 (d, 1H); 4.65 (d, 1H); 7.56 (s, 5H)。

実施例29

THF 8 mlにS(-)-(1-ベンジルピロリジン-2-イル)メチルアミン塩酸塩0.3 gを懸濁した液に、トリエチルアミン0.19 mlをTHF 2 mlに溶解した溶液を攪拌しながら滴下した。15分後塩化トリメチルアンモニウムの沈殿を濾別し、反応混合物を0℃に冷却し、N, N'-カルボニルジイミダゾール0.24 gを添加した。得られた溶液を室温まで加温し、窒素ガス雰囲気中で2時間攪拌した後、N-(2, 6-ビス(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)ピペラジン0.4 gを一度に加え、18時間攪拌した。反応混合物は真空下で濃縮し、10 mlの酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した(3×5 ml)。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶液を減圧下で蒸発させた。残渣(0.5 g)をシリカゲルクロマトグラフィー(溶媒液: 塩化メチレン/メタノール 95:5)で精製して、(S)-N-(2, 6-ビス(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)-N'-(1-ベンジルピロリジン-2-イル)メチルアミノカルボニル)ピペラジン0.35 gを得た。¹H-N. M. R. (200 MHz) D₂O中 δ 1.58 (m, 12H); 1.92 (m, 1H); 2.44 (m, 1H); 2.85 (m, 1H); 2.98 (d, 1H); 3.35 (m, 8H); 3.52 (m, 4H); 3.72 (m, 7H); 4.86 (s, 1H); 5.08 (b, 1H);

7. 18 (m, 5H)。

実施例 3.0

(S)-N-(2, 6-ビス(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)-N'-((1-ベンジルピロリジン-2-イル)メチルアミノカルボニル)ピペラジン0.18gを2mlのメタノールに溶解し、次いでギ酸アンモニウム100mg、10%Pd/C4mgを加え、反応混合物を6時間還流した。懸濁液をセライトで濾過し、溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣0.25gを得た。シリカゲルクロマトグラフィー(溶出液:塩化メチレン/メタノール 97:3)で精製し、(S)-N-(2, 6-ビス(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)-N'-((1-((2', 2'-ジメチル)エトキシマロニル)ピロリジン-2-イル)メチルアミノカルボニル)ピペラジン70mgを得た。¹H-NMR (200MHz)CDCl₃中 δ 1.25 (t, 3H); 1.45 (s, 6H); 1.6-2.1 (m, 12H); 3.1-3.6 (m, 20H); 4.2 (q, 2H); 4.45 (m, 1H); 4.85 (s, 1H); 6.45 (t, 1H)。

実施例 3.1

THF 5mlに(S)-N-(2, 6-ビス(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)-N'-((ピロリジン-2-イル)メチルアミノカルボニル)ピペラジン0.13gを溶解した溶液に、N-ヒドロキシベンゾトリアゾール90mgを不活性ガス雰囲気中で攪拌しながら添加し、得られた溶液を-5℃に冷却した。反応溶液に2, 2-ジメチルマロン酸モノエチルエステル60mg、N-メチルモルホリン0.036mlおよび1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩125mgを添加し、温度を25℃に上げて

2-イル)-1, 3, 5-トリアジン-4-イル)ピペラジン、
N-((1-(2', 2'-ジメチル)エトキシマロニル)ピロリジン-2-イル)メチルアミノカルボニル)-N'-((3, 6-ビス(ジエチルアミノ)ピリジン-2-イル)ピペラジン、
N-((1-(2', 2'-ジメチル)エトキシマロニル)ピロリジン-2-イル)メチルアミノカルボニル)-N'-((2, 6-ビス(ピロリジン-1-イル)-1, 3, 5-トリアジン-4-イル)ピペラジン。

実施例 3.2

実施例 2.9 のカルボニルジミダゾールをチオカルボニルジミダゾールに換え、実施例 2.9、3.0、3.1に記載した方法により、(N-ベンジルピロリジン-2-イル)メチルアミン塩酸塩、適当なN-置換ピペラジンおよびマロン酸または2, 2-ジメチルマロン酸のモノエチルエステルを出発物質として、次のN, N'-2置換ピペラジンを製造した。

N-((1-エトキシマロニル)ピロリジン-2-イル)メチルアミノチオカルボニル)-N'-((3, 6-ビス(ジエチルアミノ)ピリジン-2-イル)ピペラジン、

N-((1-エトキシマロニル)ピロリジン-2-イル)メチルアミノチオカルボニル)-N'-((2, 6-ビス(ピロリジン-2-イル)ピリミジン-4-イル)ピペラジン、

N-((1-エトキシマロニル)ピロリジン-2-イル)メチルアミノチオカルボニル)-N'-((2, 6-ビス(ピロリジン-1-イル)-1, 3, 5-トリアジン-4-イル)ピペラジン、

N-((1-(2', 2'-ジメチル)エトキシマロニル)ピロリジン-2-イル)メチルアミノチオカルボニル)-N'-

18時間攪拌を続けた。その後溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣を5mlの酢酸エチルに溶解し、次いで水で洗浄した(3×5ml)。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で蒸発させて150mg暗紫色沈状物を得た。シリカゲルクロマトグラフィー(溶出液:塩化メチレン/メタノール 97:3)で精製し、(S)-N-(2, 6-ビス(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)-N'-((1-((2', 2'-ジメチル)エトキシマロニル)ピロリジン-2-イル)メチルアミノカルボニル)ピペラジン70mgを得た。¹H-NMR (200MHz)CDCl₃中 δ 1.25 (t, 3H); 1.45 (s, 6H); 1.6-2.1 (m, 12H); 3.1-3.6 (m, 20H); 4.2 (q, 2H); 4.45 (m, 1H); 4.85 (s, 1H); 6.45 (t, 1H)。

実施例 3.2

実施例 2.9、3.0、3.1に記載の方法により、(N-ベンジルピロリジン-2-イル)メチルアミン塩酸および適当なN-置換ピペラジンおよびマロン酸または2, 2-ジメチルマロン酸のモノエチルエステルを出発物質として次のピペラジンを得た。

N-((1-エトキシマロニル)ピロリジン-2-イル)メチルアミノカルボニル)-N'-((3, 6-ビス(ジエチルアミノ)ピリジン-2-イル)ピペラジン、

N-((1-エトキシマロニル)ピロリジン-2-イル)メチルアミノカルボニル)-N'-((2, 6-ビス(ピロリジン-2-イル)ピリミジン-4-イル)ピペラジン、

N-((1-エトキシマロニル)ピロリジン-2-イル)メチルアミノカルボニル)-N'-((2, 6-ビス(ピロリジン-

-((3, 6-ビス(ジエチルアミノ)-ピリジン-2-イル)ピペラジン、

N-((1-(2', 2'-ジメチル)エトキシマロニル)ピロリジン-2-イル)メチルアミノチオカルボニル)-N'-((2, 6-ビス(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)ピペラジン、

N-((1-(2', 2'-ジメチル)エトキシマロニル)ピロリジン-2-イル)メチルアミノチオカルボニル)-N'-((2, 6-ビス(ピロリジン-1-イル)-1, 3, 5-トリアジン-4-イル)ピペラジン、

実施例 3.4

実施例 2.1 のカルボニルジミダゾールをチオカルボニルジミダゾールに換えて、実施例 2.1、2.2、2.3に記載した方法に従って、適当なN-置換ピペラジンおよびマロン酸または2, 2-ジメチルマロン酸のモノエチルエステルを出発物質として、次のN, N'-2置換ピペラジンを製造した。

N-((1-エトキシマロニル)ピロリジン-2-イル)メチルアミノチオカルボニル)-N'-((3, 6-ビス(ジエチルアミノ)ピリジン-2-イル)ピペラジン、

N-((1-エトキシマロニル)ピロリジン-2-イル)メチルアミノチオカルボニル)-N'-((2, 6-ビス(ピロリジン-2-イル)ピリミジン-4-イル)ピペラジン、

N-((1-エトキシマロニル)ピロリジン-2-イル)メチルアミノチオカルボニル)-N'-((2, 6-ビス(ピロリジン-1-イル)-1, 3, 5-トリアジン-4-イル)ピペラジン、

N-((1-(2', 2'-ジメチル)エトキシマロニル)ピロリジン-2-イル)メチルアミノチオカルボニル)-N'-((3,

6-ビス(ジエチルアミノ)ピリジン-2-イル)ビベラジン、
(L)-N-(1-(2', 2'-ジメチル)エトキシマ
ロニルピロリジン-2-イル)メトキシカルボニル)-N'-
-(2, 6-ビス(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-
イル)ビベラジン、融点 123-124℃。

N-(1-(1-(2', 2'-ジメチル)エトキシマロニルピ
ロリジン-2-イル)メトキシカルボニル)-N'-[2,
6-ビス(ピロリジン-1-イル)-1, 3, 5-トリアジン
-4-イル)ビベラジン。

実施例 3.5

実施例 2.1 のカルボニルジイミダゾールをチオカルボニルイ
ミダゾールに換えて、実施例 2.1、2.2、2.3 に記載した方法
に従って、適当な N-置換ビベラジンおよび(4-チアモルホ
リン-1-イル)、モルホリン-1-イルまたは(4-メチル
ビベラジン-1-イル)酢酸を出発物として、次のビベラジン
を製造した。

N-(1-(1-(4-チアモルホリン-1-イル)メチルカ
ルボニル)ピロリジン-2-イル)メトキシカルボニル)-N'-
-(3, 6-ビス(ジエチルアミノ)ピリジン-2-イル)ビ
ベラジン、

N-(1-(1-(4-チアモルホリン-1-イル)メチルカ
ルボニル)ピロリジン-2-イル)メトキシカルボニル)-N'-
-(2, 6-ビス(ピロリジン-2-イル)ピリミジン-4-
イル)ビベラジン、

N-(1-(1-(4-チアモルホリン-1-イル)メチルカ
ルボニル)ピロリジン-2-イル)メトキシカルボニル)-N'-
-(2, 6-ビス(ピロリジン-1-イル)-1, 3, 5-ト

ピロリジン-2-イル)メトキシカルボニル)-N'--(2,
6-ビス(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)ビ
ベラジン、

N-(1-(1-(ビベリジン-1-イル)メチルカルボニル)
ピロリジン-2-イル)メトキシカルボニル)-N'--(2,
6-ビス(ピロリジン-1-イル)-1, 3, 5-トリアジン
-4-イル)ビベラジン。

リアジン-4-イル)ビベラジン、

N-(1-(1-(モルホリン-1-イル)メチルカルボニル)
ピロリジン-2-イル)メトキシカルボニル)-N'--(3,
6-ビス(ジエチルアミノ)ピリジン-2-イル)ビベラジン、

N-(1-(1-(モルホリン-1-イル)メチルカルボニル)
ピロリジン-2-イル)メトキシカルボニル)-N'--(2,
6-ビス(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)ビ
ベラジン、

N-(1-(1-(モルホリン-1-イル)メチルカルボニル)
ピロリジン-2-イル)メトキシカルボニル)-N'--(2,
6-ビス(ピロリジン-1-イル)-1, 3, 5-トリアジン
-4-イル)ビベラジン、

N-(1-(1-(4-メチルビベラジン-1-イル)メチル
カルボニル)ピロリジン-2-イル)メトキシカルボニル)-
N'--(3, 6-ビス(ジエチルアミノ)ピリジン-2-イル)
ビベラジン、

N-(1-(1-(4-メチルビベラジン-1-イル)メチル
カルボニル)ピロリジン-2-イル)メトキシカルボニル)-
N'--(2, 6-ビス(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-
4-イル)ビベラジン、

N-(1-(1-(4-メチルビベラジン-1-イル)メチル
カルボニル)ピロリジン-2-イル)メトキシカルボニル)-
N'--(2, 6-ビス(ピロリジン-1-イル)-1, 3, 5-
トリアジン-4-イル)ビベラジン、

N-(1-(1-(ビベリジン-1-イル)メチルカルボニル)
ピロリジン-2-イル)メトキシカルボニル)-N'--(3,
6-ビス(ジエチルアミノ)ピリジン-2-イル)ビベラジン、
N-(1-(1-(ビベリジン-1-イル)メチルカルボニル)

国際調査報告

PCT/EP 92/00724

1. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (If several classifications apply, indicate all)		
According to International Patent Classification (IPC) or the Patent Classification and PCT		
Int.Cl. 5 C07D207/08; C07D207/09; C07D207/15; C07D277/04	C07D401/12; C07D401/14; C07D403/12	
2. FIELDS SEARCHED		
International Classification Number		
Classification System	Classification System	
Int.Cl. 5	C07D;	A61K
Documents searched other than those mentioned in the International Classification or the Index and other documents not included in the PCT Search		
3. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of Document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Reference to Other No.
A	EP.A.0 348 541 (YASUN) 3 January 1990 see the whole document	1-9
A	WO.A.8 908 646 (BOEHRINGER BIOCHEMICA ROBIN) 21 September 1989 see the whole document	1-9
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 109, no. 19, 7 November 1989, Columbus, Ohio, US; abstract no. 170371 SHARMA S. ET. AL.: 'STUDIES IN POTENTIAL FILARICIDES. PART 19. SYNTHESIS OF 1-METHYL-4-SUBSTITUTED CARBONYLPYPERAZINES AS DIETHYLCARBAMAZINE ANALOGS. 6 (IND. J. CHEM., SECT. B; 1987, 25B(8), 748-51. cited in the application see abstract	1-9
<p>* Source: compilation of cited documents, if</p> <p>* "A" Document defining the general state of the art which is an</p> <p>* "B" Document which is not a patent document but which is</p> <p>* "C" Document which is a patent document but which is not</p> <p>* "D" Document which is a patent document but which is not</p> <p>* "E" Document which is a patent document but which is not</p> <p>* "F" Document which is a patent document but which is not</p> <p>* "G" Document which is a patent document but which is not</p> <p>* "H" Document which is a patent document but which is not</p> <p>* "I" Document which is a patent document but which is not</p> <p>* "J" Document which is a patent document but which is not</p> <p>* "K" Document which is a patent document but which is not</p> <p>* "L" Document which is a patent document but which is not</p> <p>* "M" Document which is a patent document but which is not</p> <p>* "N" Document which is a patent document but which is not</p> <p>* "O" Document which is a patent document but which is not</p> <p>* "P" Document which is a patent document but which is not</p> <p>* "Q" Document which is a patent document but which is not</p> <p>* "R" Document which is a patent document but which is not</p> <p>* "S" Document which is a patent document but which is not</p> <p>* "T" Document which is a patent document but which is not</p> <p>* "U" Document which is a patent document but which is not</p> <p>* "V" Document which is a patent document but which is not</p> <p>* "W" Document which is a patent document but which is not</p> <p>* "X" Document which is a patent document but which is not</p> <p>* "Y" Document which is a patent document but which is not</p> <p>* "Z" Document which is a patent document but which is not</p>		
IV. CERTIFICATION		
Date of the International Search Report		Date of Mailing of the International Search Report
05 JUNE 1992		22.06.92
International Searching Authority		Signature of International Searching Authority
EUROPEAN PATENT OFFICE		DISSLER R.E.

B6 DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		Continued Application No. PCT/EP 82/00724	
Category *	Chemical or Chemicals, with indications, where appropriate, of the relevant passages		Entered in Class No.
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 97, no. 23, 6 December 1982, Columbus, Ohio, US; abstract no. 198218, cited in the application & JP,A,87 091 987 (SANKYO CO.) 8 June 1982 " abstract "		1-9
A	----- EP,A,O 333 080 (BOEHRINGER BIOCHEMICA ROBIN) 20 September 1989 see compound 13, table I		1-9
P,A	----- EP,A,O 461 012 (SYNTHELABO) 11 December 1991 see formula I see page 10, lines 9 - line 25 -----		1-9

This report from the patent family structure relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The numbers are in accordance with the European Patent Office EPO file no. The European Patent Office is in no way liable for those particulars which are merely given for the purpose of information. 05/06/92

Parent document cited in search report	Publication date	Parent family identifier(s)	Publication date
EP-A-0348541	03-01-80	US-A 4874776	17-10-89
WO-A-8908648	21-09-89	AU-A 3189289	05-10-89
		EP-A 0333080	20-09-89
		EP-A 0407403	16-01-91
		JP-T 3504123	12-09-91
JP-A-57091987	08-06-82	JP-C 1475015	18-01-89
		JP-B 63024513	20-05-88
EP-A-0333080	20-09-89	AU-A 2189289	05-10-89
		WO-A 8908648	21-09-89
		EP-A 0407403	16-01-91
		JP-T 3504123	12-09-91
EP-A-0461012	11-12-91	FR-A 2663026	13-10-91
		AU-A 7818691	12-12-92
		CA-A 2043981	08-12-91

1. Introduction

For more details about this report, see *Official Journal of the European Communities*, No. 12/79.

(51) Int. Cl. ³

A 6 1 K 31/54

C O 7 D 207/09

207/16

277/06

401/12

401/14

403/12

403/14

417/12

417/14

識別記号

厅内整理番号

7431 -4C

8217 -4C

8217 -4C

9051 -4C

7602-4C

7602-4C

7602-4C

7602-4C

9051-4C

9051 - 4C

9051 -4 C

9051 -4C

FI

(72)発明者 ディ ドメニコ, ロベルト
イタリア国 20126 ミラノ市 ヴィア
エス. ウグツォーネ, 5

(72)発明者 ロッツィ、アントネラ
イタリア国 20126 ミラノ市 ヴィア
エス. ウグツォーネ, 5

(72)発明者 ガリコ, リシア
イタリー国 20126 ミラノ市 ヴィア
エス. ウグツオーネ, 5

(81) 指定国 EP(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IT, LU, MC, NL, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, SN, TD, TG), AU, BB, BG, BR, CA, CS, FI, HU, JP, KP, KR, LK, MG, MN, MW, NO, PL, RO, RU, SD, US

(72)発明者 デ シリス, ジャン ピエロ
イタリー国 20126 ミラノ市 ヴィア
エス. ウグツォーネ, 5

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☒ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☒ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)